

Aus der I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. H. SCHWIEGK

BEEINFLUSSUNG DER BLUTUNGSZEIT DURCH
ASPIRIN BEI GESUNDEN UND BEI PATIENTEN
MIT DEM V.WILLEBRAND-JÖRGENS-SYNDROM

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Erhard Z e m a n e k
aus Auspitz

München 1969



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. R. MARX
Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan: Prof. Dr. E. Kraft
Tag der mündlichen Prüfung: 16.6.1970

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite:
I. Einleitung	1
II. Methodik	
1. Instrumente	4
2. Ausführung	5
3. Subjektive Beobachtungen bei der Blutungszeitbestimmung	6
III. Schnepfer - Hämostilette	8
IV. Die Blutungszeit gesunder Versuchspersonen ohne Aspirin	12
1. Zusammensetzung der Stichprobe	12
2. Anamnese und Symptomatik	12
3. Ergebnisse	13
4. Statistische Betrachtung	18
V. Aspirin	
1. Chemie des Aspirins	25
2. Allgemeine pharmakologische Wirkung	26
3. Wirkungen auf das Blutsystem	28
VI. Blutungszeiten gesunder Versuchspersonen nach Einnahme von Aspirin	
1. Ergebnisse	32
2. Statistische Betrachtung	34
3. Reproduzierbarkeit der Verlängerung nach Aspirin	38
VII. Blutungszeiten beim v.Willebrand-Jürgens-Syndrom ohne und nach Aspirineinnahme	40
1. Patientengut	41
2. Ergebnisse	56
3. Statistische Betrachtung	56
VIII. Diskussion	64
IX. Zusammenfassung	74
X. Anhang mit statistischen Berechnungen	75
XI. Literaturverzeichnis	90

I. EINLEITUNG

Wird ein Blutgefäß durch ein Trauma, gleich welcher Art, eröffnet, so kommen die verschiedenen zellulären Elemente des ausströmenden Blutes mit blutfremden Oberflächen in Berührung. Besonders empfindlich reagieren dabei die Thrombozyten, die an den Gefäßrändern an beschädigten Endothelzellen und am Kollagen der Adventitia adhärieren (31, 32, 45, 61, 81, 76, 82). Ihre Membranpermeabilität wird verändert, es tritt eine schwache Degranulierung auf und durch ADP - und Serotoninfreisetzung bringen sie weitere Thrombozyten aus dem Blutstrom zu einer noch reversiblen Agglomeration (45, 61, 81), die sich nach Beobachtungen von ROSKAM (76) in Abhängigkeit vom lokalen Blutdruck noch ein paarmal auflöst und wieder neu bildet, bevor die Blutung zum Stehen kommt.

Auch Erythrozyten, durch Freisetzung von ADP nach Mikrotraumatisierung am Kollagen (14, 38, 45, 46), Spuren von Ca - Ionen (19, 45, 81), Gewebsthrombokinasen (87) sowie Leukozyten mit einer geringen und noch recht ungewissen Wirkung sind an dieser Agglomeration beteiligt (28).

Das noch teilweise durchgängige, reversible Agglomerat wird nun durch die visköse Metamorphose der Thrombozyten, (Schwellung, Pseudopodienausbildung, Degranulierung mit Mitochondrienschwund, ADP- und Tz Faktor 3 - Freisetzung, Aktivierung des Thrombosthenins unter ATP - Verbrauch) wozu Thrombin nötig ist, irreversibel und undurchlässig (14, 45, 61, 81, 82, 87, 88).

Es folgt noch eine Verankerung des Thrombus durch Fibrinfäden am Gefäß (45, 61, 83, 87). Die Blutung steht.

Bei diesem Vorgang ist auch eine Gefäßreaktion zu beobachten. So erfolgt 5 bis 10 Sek. nach dem Zerschneiden von Arteriolen eine Retraktion und Kontraktion der Gefäßenden, die sich dabei konisch verformen, wahrscheinlich unter nervöser Beteiligung, ROSKAM (76). Werden nur Kapillaren eröffnet, so tritt nach ROSKAM (76) keine Blutung auf, da "les Lèvres de la plaie" sich eng aneinander legen und durch die kollagenen Fasern des Gefäßbegleitenden Bindegewebes fest zusammengehalten werden. Bei der Eröffnung von Venülen bildet sich wieder ein Thrombus, ähnlich wie bei den Arteriolen, nur daß bei einem Durchmesser von kleiner $30\ \mu$ eine Kontraktion des Gefäßes ausbleibt und bei größeren Durchmessern etwas geringer als bei den Arteriolen erfolgt. ROSKAM (76) konnte diese Beobachtungen durch sehr eindrucksvolle Mikrophotographien belegen.

Die Zeit vom Einsetzen der Blutung bis zu dem Moment, da der Plättchenthrombus an der verletzten Gefäßstelle durch seine zunehmende mechanische Festigkeit das Hindurchtreten von Erythrozyten verhindert, was allein optisch verfolgt werden kann, wird als Blutungszeit definiert und gemessen. Nach WITTE (88) ist der Thrombus zu diesem Zeitpunkt nicht nur für Erythrozyten, sondern auch bereits für Plasma undurchlässig.

Die Blutungszeit kann bei den verschiedensten Krankheiten verlängert sein. So z.B. bei kongenitalen Herzfehlern (2), Dysglobulinämien (34), und bei Leberkrankheiten, meist verbunden mit einer Zirrhose und / oder einer Thrombozytopenie, wobei Schäden an den Gefäßen, den Plättchen und den Gerinnungsfaktoren auftreten können (47,71). Auch bei Urämie, infolge chronischer Niereninsuffizienz mit oder ohne dadurch verursachte Thrombozytopenie, wurden verlängerte Blutungszeiten

sowie nahezu alle Symptome der Hämorrhagischen Diathesen gefunden (35,45,74).

Eine besondere Rolle spielt die Blutungszeit bei den Hämorrhagischen Diathesen: Einmal eine praktisch, diagnostische (7,83) für den Arzt, zum anderen eine zum Teil lebensbedrohliche für den Patienten.

Deshalb wurde mit den verschiedensten Medikamenten und Mitteln versucht, die Blutungszeit zu beeinflussen. So wandte man z.B. Cortison-Präparate mit wechselndem Erfolg an (10,2). HOHENSEE (29) untersuchte Manetol und Styptan, Hämostyptika, die Organextrakte aus dem Rückenmark enthalten und fand dabei eine verkürzende Wirkung. Auch mit einem "Peanut Extract" wurde experimentiert und Ähnliches gefunden (21). ROSKAM (76) untersuchte am Kaninchen eine Vielfalt von Verbindungen, Narkotika, gefäß- und gerinnungswirksame Medikamente und andere. Er fand dabei Verlängerungen und Verkürzungen der mittleren Blutungszeiten beim Kaninchen und dann auch beim Menschen.

In der vorliegenden Arbeit soll nun untersucht werden, welche Veränderungen der Blutungszeit beim "gesunden" Menschen nach Einnahme von Aspirin beobachtet werden können. Diese sollen dann mit jenen bei Patienten mit v. Willebrand - Jürgens - Syndrom verglichen und eventuell geklärt werden, ob ein additiver Effekt vorliegt und wie weit dieser zur einfachen Diagnose dieses Syndroms, wie QUICK (65) meint, herangezogen werden kann.

II. M E T H O D I K

1. Instrumente:

Verwendet wurde das "Ka We - Blutentnahme - Besteck nach Dr. Beck". Es besteht aus einem Schnepfer, dessen Einstechtiefe durch eine Schraube am Schlagbolzen verstellt werden kann. Gespannt wird der Schnepfer durch eine Feder und ausgelöst durch Druck mit dem Daumen auf einen Hebel, der im Bolzen einrastet. Die Aufsetzfläche besteht aus einem Ring von ca 7 mm Durchmesser, so daß die entstehende Wunde nicht mit dem unsterilen Schnepfer in Berührung kommen kann.

Dazu gehören Ersatzlanzetten, auswechselbar, gefertigt aus Pyronium, die mit einer Schraubfederverbindung zum Schlagbolzen versehen sind. Sie sind zweiseitig, dolchartig geschliffen und 7 mm lang, 2 mm breit, ca 1 mm dick. 16 solcher Ersatzlanzetten werden auf einem Lanzettenständer in einer Petrischale aufbewahrt, in der sie auch sterilisiert werden können.

Weiter wurde eine gewöhnliche Stoppuhr und zum Eintauchen des Ohrläppchens ein rechteckiger Plastikbecher mit etwa 200 ml Fassungsvermögen verwendet.

Zum Vergleich wurden an Stelle des Schnepfers auch "Hämostiletten" verwendet, die steril verpackt und zum Einmalgebrauch bestimmt sind. Die Spitze bis zum Anschlag ist konstant 5 mm lang und hat an ihrer Basis eine Breite von ungefähr 2 mm.

2. Ausführung:

Vorgegangen wurde nach der Methode MARX - RESSEL (75), etwas modifiziert auch "DUKE - subaqual" genannt, wobei der oben beschriebene Schnapper oder die Hämostilette verwendet wurden. Den Patienten legten wir zum Schutz der Kleidung vor eventuell herabfallenden Blutropfen eine Lage Zellstoff auf die Schulter, dann wurde das Ohrläppchen zwischen Daumen und Zeigefinger mit einem Tupfer leicht massiert bis eine Rötung als Zeichen der erwünschten Hyperämisierung zu sehen war. Anschließend rieben wir das Ohrläppchen mit einem alkoholgetränkten Tupfer zur Desinfektion ab. Mit Daumen und Zeigefinger wurde das Ohr nun gefaßt, nach abwärts gestrichen, bis man das Ohrläppchen prall elastisch zwischen den Fingern hielt. Der Schnapper wurde senkrecht von unten an der tiefsten Stelle des Läppchens mit dem Aufsetzring gut gegen das Ohrläppchen gedrückt und ausgelöst. Eingestellt war der Schnapper auf eine Einstechtiefe von 6 mm, gemessen von der Ebene des Aufsetzringes bis zur Spitze der Lanzetten. Da sich dabei das Ohrläppchen beim Aufsetzen in den Aufsetzring etwas verwölbte, betrug damit die Einstechtiefe immer die volle Lanzettenlänge von 7 mm. Die Wunde hatte demnach eine Breite von 2 mm.

Anschließend tauchten wir die Wunde in einen rechteckigen Plastikbecher mit etwa 200 ml destilliertem Wasser von Zimmertemperatur, die in unserem Labor ziemlich konstant 22 °C betrug. Dabei wurde der Rand des Bechers leicht an den unteren Ohransatz gedrückt, um eine schwache Stauung im Ohrläppchen zu erreichen. Die Zeit vom Einstich bis zum Abbrechen des Blutfadens wurde mit einer Stoppuhr gemessen. War es zeitlich möglich, so nahmen wir immer zwei Messungen unmittelbar nacheinander vor, eine am linken und die zweite am rechten Ohr.

Nach jeder Messung wurden die Lanzetten gewechselt und anschließend gewaschen und zwei Stunden bei 180 °C sterilisiert.

3. Subjektive Beobachtungen bei der Blutungszeitbestimmung:

Nach Eintauchen des Ohrläppchens in destilliertes Wasser sinkt ein Blutfaden langsam und gleichmäßig zu Boden des Gefäßes und breitet sich dort in einer dünnen Schicht aus. Der Blutfaden kann hellrot sein und eine leichte Pulsation bemerken lassen, woraus wir schlossen, daß es sich um eine hauptsächlich arterielle Blutung handeln müsse. Im anderen Falle sahen wir eine überwiegend aus dem venösen Gefäßteil stammende Blutung, die in breitem, tragem und dunkelrot gefärbtem Faden zu Boden sank und dabei keine Pulsation zeigte. Die Art der Blutung, oder die Art des Gefäßtyps, der getroffen wurde, konnte mit dieser Methode nicht vorher bestimmt werden.

Auch beobachteten wir zum Teil sehr beträchtliche Unterschiede in der Intensität der Blutung, wobei wir rein empirisch keine Beziehung zwischen Intensität und Blutungsdauer bemerkten, was DE NICOLA (52,53,54) mit seinen Untersuchungen bestätigte.

In ein paar Fällen konnte man auch sehen, daß der Blutfaden erst nach einer gewissen Verzögerung, in einem Fall etwa 45 sec, austrat.

Meist setzte die Blutung mit relativ hoher Intensität ein, blieb etwa 2 - 3 min gleich und nahm dann stetig ab, oder sistierte ganz unvermittelt. Vor allem bei verlängerten Blutungszeiten blieb die Intensität bis zu etwa 5 min relativ gleich, nahm dann schnell ab, der Blutfaden wurde dabei sehr dünn und blaß und konnte dann noch bis zu 15 min und länger zu sehen sein, bis er endgültig abriß.

Besonders bei Patienten mit dem v. Willebrand - Jürgens - Syndrom konnten wir beobachten, daß die Blutung nach etwa normaler Zeit zu stehen schien, dann aber bei der kleinsten

Erschütterung, oder auch ohne, wieder in alter Stärke einsetzte, wobei man an der Spitze des neuen Blutfadens einen kleinen "Knödel", wohl der gelöste Thrombus, erkennen konnte.

Manche Blutung, die einstrahlig begonnen hatte, zeigte nach kurzer Dauer zwei getrennt aus der Wunde strömende Blutfäden, die keineswegs zugleich sistieren mußten. Der sich bildende Plättchenthrombus kann im reversiblen Stadium an zwei oder mehr Stellen rekanalisiert werden, wozu WITTE (87) ein wunderbares Mikrophoto zeigt.

III. SCHNEPPER -

HÄMOSTILETTE

Zur besseren Standardisierung der Wunde hatten wir uns für den Schnepfer entschieden. Da jedoch die Hämostilette in der Praxis ungleich häufiger verwendet wird, entschlossen wir uns zu einem Vergleich der beiden Instrumente. Von unseren freiwilligen Versuchspersonen wurden 22 neben dem Schnepfer auch mit der Hämostilette gestochen, wobei mit beiden Instrumenten in gleicher Weise verfahren wurde. Die gefundenen Werte sind in Tabelle I des folgenden Kapitels aufgeführt, wobei die Nummer 21 der Tabelle bei der statistischen Betrachtung ausgeklammert wurde, da wir sonst in den Graphiken keine zahlenmäßig symmetrischen Verhältnisse bekommen hätten.

In der Abb: 1 sind die Blutungszeiten, gewonnen mit dem Schnepfer und der Hämostilette, für beide Ohren getrennt und steigend nach der Dauer der Blutung angeordnet. Man kann erkennen, daß die Blutungszeiten mit der Hämostilette statistisch knapp über denen mit dem Schnepfer erzielten liegen, beide Wertegruppen sich aber recht gleichläufig in dem Bereich zwischen einer und fünf Minuten verteilen.

Das arithmetische Mittel (M) errechnet sich als:

$$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = M$$

Dabei ergibt sich am linken Ohr

für den Schnepfer:

$$59,1167 : 21 = \underline{2' 49,8''}$$

für die Hämostilette:

$$67,05 : 21 = \underline{3' 11,4''}$$

Für die Werte am rechten Ohr:

Schnepper:

2,498 min = 2' 30"

Hämostilette:

2,825 min = 2' 49,5"

Die Hämostilette zeigt also links eine im Durchschnitt um 22,6 sec und rechts um 19,5 sec längere Blutungszeit. Diese etwa gleiche Verlängerung findet man, obwohl die Einstechtiefe der Hämostilette mit 5 mm gegen 7 mm des Schnepfers um 2 mm geringer ist. Man kann wohl daraus schließen, daß die Tiefe der Wunde am Ohrfläppchen, sobald sie etwa 3 - 4 mm übersteigt, nicht mehr entscheidend ist. Die Hämostilette ist schärfer als die Schnepferlanzette und ergibt daher eine "glattere" Wunde, in der nicht so viele Zellen beschädigt werden, was vielleicht zu der geringen Blutungszeitverlängerung beiträgt.

Ordnet man die Werte des Schnepfers wieder steigend und trägt die dazugehörigen Hämostilettenwerte der selben Person dazu an, wie es in Abb: 2 geschah, so sieht man, daß die Blutungszeiten am gleichen Ohr, von den verschiedenen Instrumenten verursacht, beträchtlich variieren. Der Unterschied von etwa 20 sec ist, wie man sieht, rein statistisch, da man Differenzen bis zu 4 min bekommen kann. Doch bleibt diese Streuung in den oben erwähnten Grenzen von etwa einer und fünf Minuten.

Die Übertragungsgefahr (besonders der Hepatitis) dürfte wohl bei beiden Instrumenten gleich gering sein. Praktisch nachteilig wirkt sich aus, daß man die Schnepferlanzetten immer wieder reinigen und sterilisieren muß; dafür sind die Hämostiletten in der Anwendung etwas unhandlicher und werden vom Patienten nicht besonders gerne gesehen. Trotzdem dürfte für die Praxis wohl die Hämostilette das Instrument der Wahl sein.

Abb: 1

Vergleich der Blutungszeiten, gemessen nach dem Setzen einer Wunde mit der Hämostilette und dem Schnepfer. Beide Werte steigend geordnet.

(..... = Hämostilette)

(————— = Schnepfer)

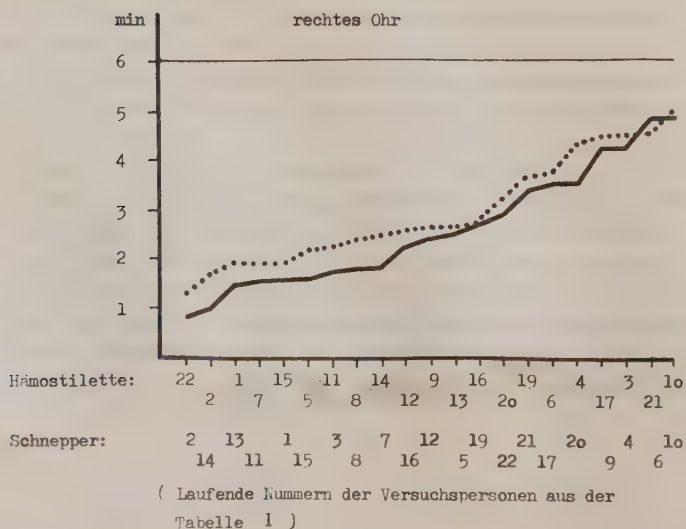
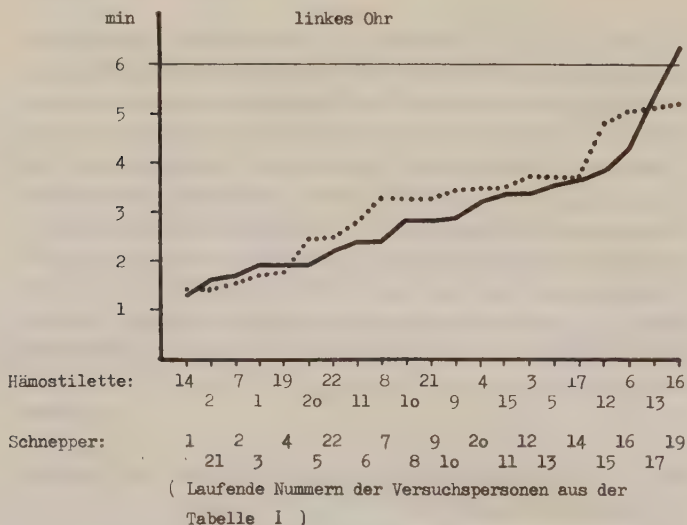


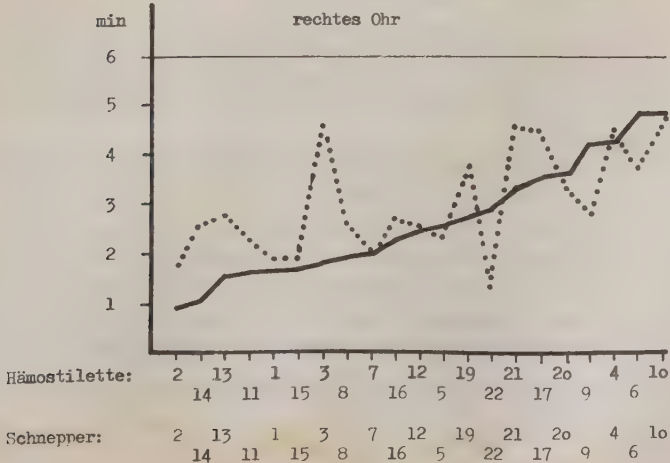
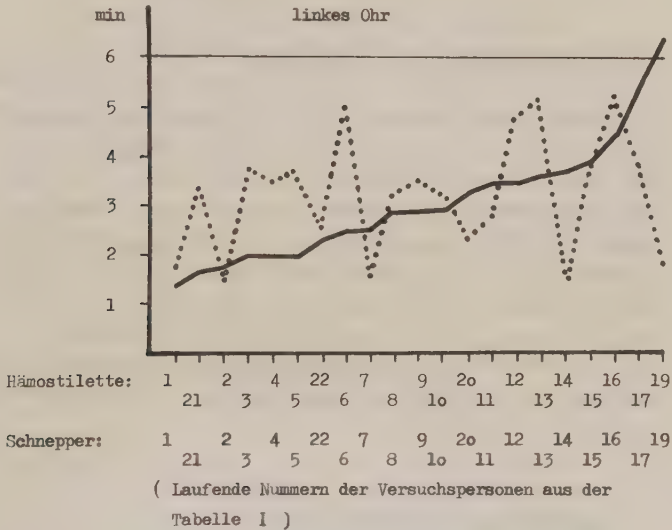
Abb: 2

Vergleich der Blutungszeiten, gemessen nach dem Setzen einer Wunde mit der Hämostilette und dem Schnepfer.

Schnepfer steigend geordnet, Hämostilette dazugehörig.

(..... = Hämostilette)

(————— = Schnepfer)



IV. DIE BLUTUNGSZEITEN GESUNDER VERSUCHSPERSONEN OHNE ASPIRIN

1. Zusammensetzung der Stichprobe:

Für diese Arbeit konnten 52 Versuchspersonen gewonnen werden, die sich alle freiwillig zur Verfügung stellten. Der größte Teil bestand aus Studenten, der andere Teil der Versuchsgruppe aus Patienten der I. Medizinischen Universitätsklinik, die mit "blutungsneutralen" Krankheiten in stationärer oder ambulanter Behandlung standen. Männlichen Geschlechts sind 42 von 52 Personen (= 81 %), weiblichen Geschlechts 10 von 52 (= 19 %). 41 Personen befinden sich im dritten Lebensjahrzehnt (= 79 %), 11 waren bereits 30 Jahre alt und darüber (= 21 %).

2. Anamnese und Symptomatik:

Von allen Versuchspersonen wurde eine Anamnese in der allgemein üblichen Form erhoben. Zusätzlich wurde konstant und mit besonderer Sorgfalt nach folgenden Symptomen gefragt:

Blutungsneigungen in der Familie, bekannte Blutkrankheiten, Nasenbluten, Nachbluten bei Zahnextraktionen, Zahnfleischbluten, Nachbluten bei Tonsilektomie, Blut im Hustenauswurf, Blut im Urin oder im Stuhl, Blaue Flecken, langes Bluten bei geringen Verletzungen, Nachbluten bei Wunden oder Operationen, Leberkrankheiten (bes. Hepatitis), Nierenkrankheiten, Gelenksblutungen, Retinablutungen.

Und bei Frauen:

Dauer der Mensesblutung, Regelmäßigkeit, geschätzte Intensität, Ausfluß, größere Blutverluste oder Nachbluten bei Entbindungen.

Abschließend wurde noch gefragt, ob regelmäßig salicylsäurehaltige Medikamente genommen wurden, gegebenenfalls wieviel, und ob eine Allergie gegen Aspirin bestehe.

Versuchspersonen, bei denen eines oder mehrere der oben angeführten Symptome in auffälliger, pathologischer Form gefunden wurde, nahmen wir in die folgende Tabelle 1 nicht auf. Bei den Patienten der Klinik handelte es sich um Diagnosen wie Spondylosis deformans, Epilepsie, Wirbelsäulenschädigung, Rheumatismus und ähnliches.

3. Ergebnisse:

Die gefundenen Werte werden in Tabelle I zusammengefaßt wiedergegeben, wobei aus Gründen der Platzersparnis auch die Werte der Hämostilette und diejenigen nach Einnahme von Aspirin mit angeschrieben wurden.

In diesem Kapitel sollen nur die Zeiten der 1. Spalte (= unbelastet) betrachtet werden.

Zur Kontrolle hatten wir auch jeweils den Blutdruck (RR) gemessen und fanden dabei keinen Fall mit ausgeprägtem Hypertonus. Die wenigen Werte von 140/x in jugendlichem Alter dürften wohl reaktiv bedingt sein.

Tabelle 1:

Blutungszeiten gesunder Versuchspersonen.

Nr	Init.	männl weibl	Alter	Schnepper		Differenz Schnepper unbel/bel.	Hämostil. unbelast.	RR
				unbelast.	1,5 g Asp			
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	
1	Al. J.	m	25	1' 23" 1' 35"	7' 04" 3' 18"	+ 5' 41" + 1' 43"	1' 40" 1' 53"	130/90
2	Pü. J.	m	24	1' 40" 49"	14' 03" 3' 38"	+ 12' 23" + 2' 49"	1' 31" 1' 40"	120/80
3	Ha. K.	m	25	1' 55" 1' 42"	11' 48" 8' 18"	+ 9' 53" + 6' 36"	3' 40" 4' 31"	120/80
4	Pö. H.	m	24	1' 55" 4' 17"	1' 50" 5' 30"	- 05" + 1' 13"	3' 28" 4' 20"	120/85
5	St. R.	m	23	1' 55" 2' 33"	2' 46" 1' 54"	+ 2' 51" - 39"	3' 40" 2' 10"	135/80
6	En. H.	m	23	2' 25" 4' 50"	7' 55" 6' 55"	+ 5' 30" + 2' 05"	5' 03" 3' 45"	120/80
7	Gu. B.	m	23	2' 26" 1' 55"	2' 10" 13' 56"	- 16" + 12' 01"	1' 34" 1' 55"	140/80
8	Gu. C.	w	24	2' 50" 1' 50"	5' 25" 6' 55"	+ 2' 35" + 5' 05"	3' 13" 2' 25"	120/80
9	Go. M.	w	24	2' 50" 4' 13"	30" 4' 20"	- 2' 20" + 07"	3' 25" 2' 40"	125/80
10	Wi. A.	m	24	2' 55" 4' 50"	17' 03" 1' 47"	+ 14' 08" - 3' 03"	3' 14" 4' 55"	125/80
11	Lo. G.	m	24	3' 25" 1' 33"	1' 52" 4' 17"	- 1' 33" + 2' 44"	2' 45" 2' 15"	120/80
12	Si. W.	m	26	3' 25" 2' 25"	13' 40" 3' 43"	+ 10' 15" + 1' 16"	4' 45" 2' 35"	130/90
13	Sch. A.	w	24	3' 35" 1' 27"	2' 22" 2' 59"	- 1' 13" + 1' 32"	5' 08" 2' 40"	115/75

Nr	Init.	weibl männl	Alter	Schnepper		Differenz	Hämophil.	RR
				unbelast.	1,5 g Asp	Schnepper unbel/bel.	unbelast.	
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	
14	Wi. K.	m	26	3' 40" 55"	1' 16" 0"	- 2' 24" - 55"	1' 25" 2' 30"	130/80
15	Sa. H.	m	24	3' 50" 1' 37"	3' 39" 13' 01"	- 11" + 11' 24"	3' 30" 1' 55"	135/80
16	Ha. K.	m	24	4' 15" 2' 15"	2' 58" 3' 48"	- 1' 17" + 1' 33"	5' 12" 2' 45"	135/85
17	St. D.	m	23	5' 25" 3' 33"	2' 50" 2' 15"	- 2' 35" - 1' 18"	3' 48" 4' 30"	115/85
18	Mu. D.	m	23	5' 40"	7' 15" 3' 27"	+ 1' 35"	2' 20"	120/80
19	Sch.H.	m	24	6' 20" 2' 40"	3' 57" 4' 52"	- 2' 23" + 2' 12"	1' 47" 3' 40"	125/80
20	Ha. S.	m	23	3' 15" 3' 35"	4' 08" 3' 53"	+ 53" + 18"	2' 25" 3' 15"	130/80
21	Wu.	m	30	1' 33" 3' 26"	2' 55" 2' 40"	+ 1' 22" - 46"	3' 20" 4' 36"	120/80
22	Al. R.	m	28	2' 10" 2' 58"	4' 35" 2' 16"	+ 2' 25" - 42"	2' 30" 1' 14"	115/80
23	Sch.F.	m	23	2' 15" 3' 37"	3' 30" 5' 05"	+ 1' 15" + 1' 28"		120/80
24	Jä. H.	m	23	2' 16" 2' 02"	1' 3' 17"	- 1' 16" + 1' 15"		120/80
25	Sch.E.	m	24	2' 20" 2' 23"	4' 25" 5' 06"	+ 2' 05" + 2' 43"		120/80
26	Pa. P.	m	24	2' 25" 1' 28"	7' 43" 5' 28"	+ 5' 18" + 4'		120/80

Nr	Init.	männl. weibl.	Alter	Schnepper		Differenz	
				unbelast.	1,5 g Asp	Schnepper	RR
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	
27	Tu. P.	m	24	2' 26" 2' 47"	6' 18" 3' 28"	+ 3' 52" + 41"	120/80
28	Za. O.	m	25	2' 30" 1' 15"	3' 20" 2' 18"	+ 50" + 1' 03"	140/100
29	Me. R.	m	24	2' 38" 1' 52"	2' 53" 1' 35"	+ 15" - 17"	140/90
30	Pi. D.	m	25	3' 2' 08"	58" 1' 32"	- 2' 02" - 36"	115/80
31	Do. W.	m	24	3' 14" 2' 35"	1' 12" 3' 29"	- 2' 02" + 54"	125/80
32	Be. R.	w	25	3' 15" 1' 37"	2' 35" 5' 15"	- 40" + 3' 38"	115/80
33	Au. J.	m	27	3' 42" 2' 10"	2' 22" 4' 27"	- 1' 20" + 2' 17"	120/80
34	Lö. L.	m	30	3' 45" 2' 30"	4' 25" 4' 35"	+ 40" + 2' 05"	140/85
35	Jo. V.	w	24	3' 56" 2' 14"	6' 02" 4' 25"	+ 2' 06" + 2' 11"	120/80
36	Bl. R.	m	24	4' 20" 2' 35"	7' 12" 3' 10"	+ 2' 52" + 35"	110/80
37	Ch. H.	m	24	1' 1' 35"	1' 23" 6' 40"	+ 23" + 5' 05"	130/70
38	Re. H.	m	25	2' 1' 20"	4' 14" 4' 08"	+ 2' 14" + 2' 48"	120/85
39	We. R.	m	24	3' 10" 4' 10"	10' 22" 6' 23"	+ 7' 12" + 2' 13"	140/90

Nr	Init.	männl. weibl.	Alter	Schnepper		Differenz	
				unbelastet	1,5 g Asp	Schnepper	RR
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	
40	Lö. H.	m	26	3' 52" 1' 16"	12' 40" 1' 50"	+ 8' 48" + 34"	140/95
41	Wi. J.	m	28	1' 37" 3' 33"	8' 45" 4' 20"	+ 7' 08" + 47"	120/80
42	Se. E.	m	23	2' 02" 3' 03"	7' 34" 9' 42"	+ 5' 32" + 6' 39"	120/80
43	Ne. A.	m	25	1' 31" 3' 25"	10' 02" 2' 19"	+ 8' 31" - 1' 06"	140/85
44	Ni. P.	w	56	3' 05" 2' 45"	3' 55" 4' 15"	+ 50" + 1' 30"	110/70
45	Ot. J.	w	45	3' 25" 2' 40"	2' 40" 3' 15"	- 45" + 35"	125/90
46	Ha. J.	m	47	2' 15" 2' 27"	6' 03" 1' 48"	+ 3' 48" - 39"	140/80
47	Li. K.	m	46	2' 34" 1' 34"	5' 17" 5' 50"	+ 2' 43" + 4' 16"	125/80
48	Di. F.	m	34	1' 45" 1' 30"	1' 57" 5' 18"	+ 12" + 3' 48"	125/90
49	Pl. E.	m	52	3' 35" 3' 10"	3' 07" 3' 27"	- 28" + 17"	125/80
50	Vo. E.	w	31	1' 18" 3' 20"	2' 22" 4' 20"	+ 1' 04" + 1'	120/80
51	Fe. A.	w	33	2' 55"	6' 03"		140/80
52	Ko. E.	w	34	5' 35" 4' 47"	5' 50" 4' 30"	+ 15" - 17"	110/60

Die kürzeste mit unserer Methode gemessene Blutungszeit beträgt in unserer Stichprobe 49 Sekunden, die längste 6 min 20 sec. Diese Zeit war bei 102 Messungen der einzige Wert über 6 Minuten. Herr Sch. Helmut, Nr 19 der Tabelle 1, erreichte dann bei weiteren Kontrollmessungen keine Blutungszeit mehr, die größer als 6 min war.

Teilt man die Blutungszeiten in Klassen von jeweils einer halben Minute, die auf der Abszisse abgetragen werden, und trägt an der Ordinate die Zahl der Werte an, die in dieser Klasse gefunden worden sind, so erhält man die in Abb. 3 gezeigten Verteilungen bei Normalen. In dieser Abbildung wurden die Werte des linken und des rechten Ohres noch getrennt betrachtet.

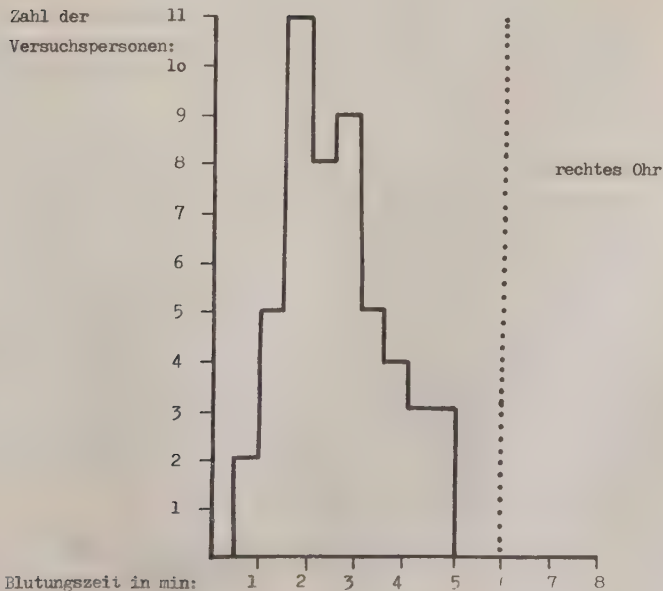
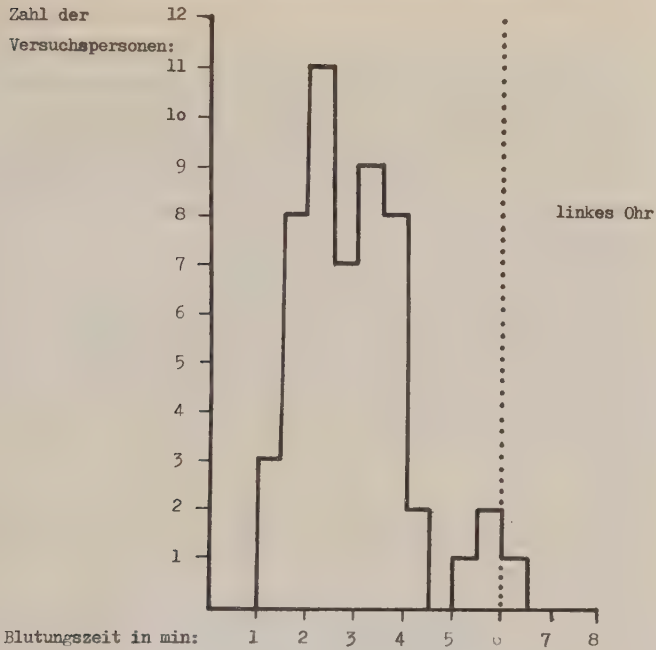
In der Verteilung der Blutungszeiten des linken Ohres sieht man die größte Häufigkeit zwischen etwa 1,5 und 4 Minuten, dann aber noch drei Werte zwischen 5 und 6,5 Minuten. Am rechten Ohr trifft man in unserer Stichprobe die größte Häufigkeit zwischen 1,5 und 3 Minuten. Man hat den Eindruck, daß die mittlere Blutungszeit links länger ist als rechts und daß links eine gewisse Tendenz zu einer längeren Blutungsdauer besteht als am rechten Ohr.

4. Statistische Betrachtung:

Eine exakt statistische Auswertung der Blutungszeit Gesunder, scheint in der Literatur nur sehr spärlich vorhanden zu sein. Wir fanden nur ROSKAM (76), der seine Befunde auch rechnerisch auswertet, d.h. die theoretische Häufigkeitsverteilung berechnet, wozu er die Gleichung nach La Place verwendet.

Abb.: 3

Häufigkeitsverteilung der Blutungszeiten gesunder Versuchspersonen, gemessen nach Setzen einer Wunde mit dem Schnepper.



Wir errechneten und konstruierten zuerst die der La Place'schen Verteilung ähnliche, symmetrische Gauß'sche Normalverteilung I. Art. Abb. 4 zeigt die Konstruktion dieser Verteilung, während die Berechnung nach REICH (73) im Anhang dieser Arbeit zu finden ist.

Nach dieser Art der Betrachtung finden die 102 Blutungszeiten, rechtes und linkes Ohr von 52 gesunden Personen, ihre größte Wahrscheinlichkeitsdichte im Mittelwert a , der sich zu 2 min 44,3 sec errechnet.

Die Streuung um den Mittelwert beträgt: $\sigma = 1' 9,6''$.

ROSKAM (76) fand mit seiner Methode: $a = 3' 3''$ und

$\sigma = 1' 7,9''$.

Man erhält also einen Bereich für die normale Blutungszeit von $\pm 2\sigma$, der sich von etwa einer halben bis zu 5 min erstreckt.

Die Kurve erreicht praktisch den Nullwert bei etwa 6 Minuten, was $+ 3\sigma$ entspricht.

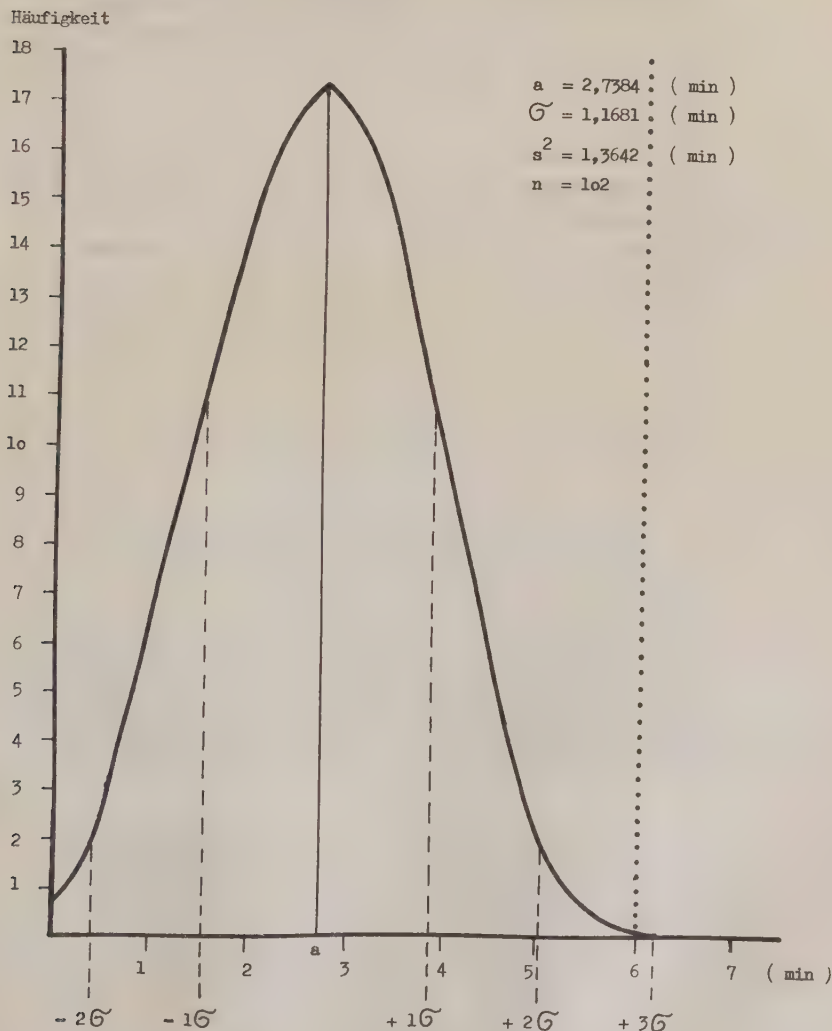
Wenn man eine gewisse Streuung der Methode bedenkt, so wird man nicht zu sehr fehl gehen, die Grenze zu pathologischen Blutungszeiten, gewonnen mit dieser Methode, bei 6 min zu ziehen.

Betrachtet man die Abb. 3 genauer, so sieht man, daß die Säulen im Bereich kürzerer Zeiten relativ schnell zunehmen und dann nach rechts zu den längeren Zeiten langsam abnehmen. Die Verteilung unserer Stichprobe ist also asymmetrisch. Auch die Verteilung bei ROSKAM (76) auf Seite 70, Fig. 29, kann man als asymmetrisch erkennen. REICH (73) schreibt: " Schon Fechner hat ausdrücklich darauf aufmerksam gemacht, daß in der Biologie diese Verteilung (die symmetrische) nicht geeignet ist. Bemühungen, vor allem nach Quetelet, die Schwankungen biologischer Größen mit dem Modell der Fehlerrechnung zu interpretieren, befriedigten nicht."

Abb.: 4

Gauss' sche Normalverteilung I. Art von 102 Blutungszeiten,
gemessen an gesunden Versuchspersonen in unbelastetem Zustand.

Laufende Nummern 1 - 52 der Tabelle I - linkes und rechtes Ohr.



$$H(x) = \frac{1}{1,168 \sqrt{2\pi}} \cdot e^{-\frac{1}{2} \left(\frac{x - 2,738}{1,168} \right)^2}$$

Für die später notwendigen Vergleiche der Verteilungen konstruierten wir als "Einschließende" unserer Säulengraphik, Abb. 3, die Gauß' schen Normalverteilungen II. Art, die asymmetrischen Häufigkeitsverteilungen, da mit diesen Kurven die Verhältnisse besser wiedergegeben werden.

Die Abb. 5 und 6 zeigen die Kurven mit den errechneten Werten und dazugehörigen Formeln für beide Ohren getrennt. Die Verteilungen steigen relativ steil an, erreichen zwischen 2 min und 2 min 30 sec die größte Häufigkeit = Modus (D) und fallen gegen längere Zeiten langsamer wieder ab. Praktisch keine Wahrscheinlichkeit, bei gesunden Versuchspersonen eine derartige Blutungszeit zu finden, besteht demnach bei etwas mehr als 6 Minuten.

Das Mittel $\bar{a}$ liegt links bei 2,9 min, rechts bei 2,5 min, was einem Gesamtmittel, wie oben, von 2,7 min entspricht.

Der größte Teil der gefundenen Blutungszeiten, rund 70 % aller Werte, liegt dabei zwischen etwa 1,5 und 3,75 min.

Ein Zeichen für die Asymmetrie der Verteilung ist es, daß Modus und Mittelwert nicht zusammenfallen. Ein Vergleich der beiden Kurven, Abb. 5 und 6, zeigt, daß das linke Ohr eine Tendenz zu längeren Blutungszeiten hat als das rechte.

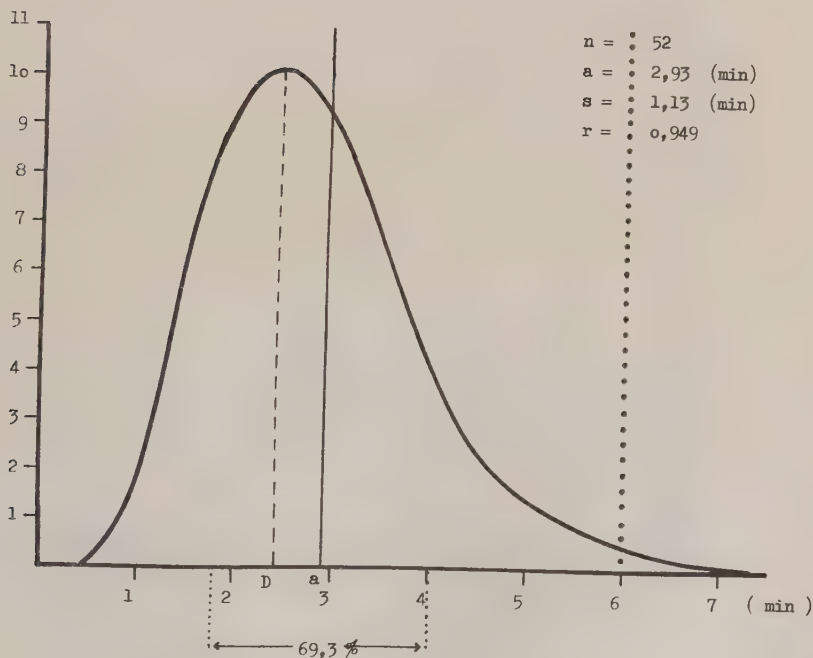
Die Berechnungen (siehe Anhang) und die Konstruktion der Kurven erfolgten nach einem Schema von REICH (73), das für unsere Zwecke eine genügende Näherung ergibt.

Abb.: 5

Gauss' sche Normalverteilung II. Art von 52 Blutungszeiten,
gemessen an gesunden Versuchspersonen in unbelastetem Zustand.

Laufende Nummern 1 - 52 der Tabelle I - linkes Ohr.

Häufigkeit:

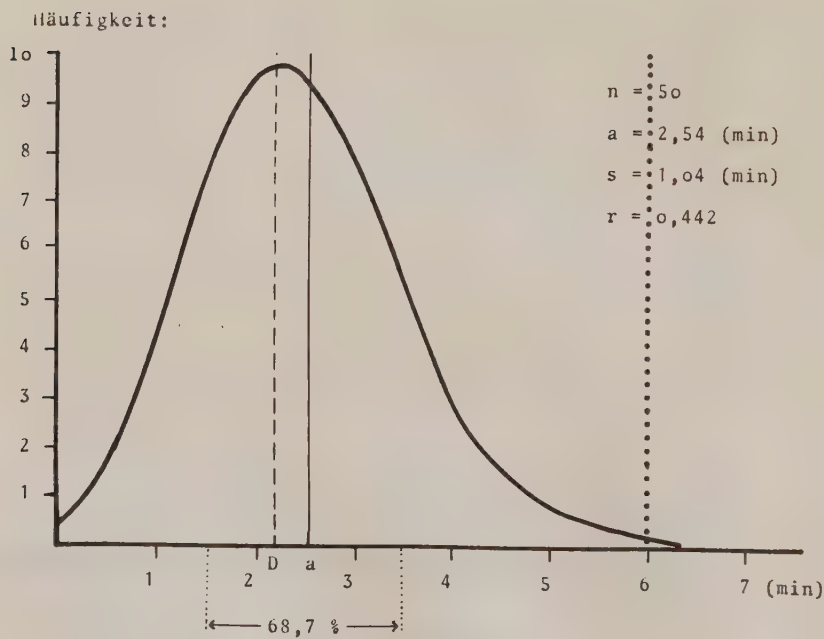


Formel der Kurve:

$$H(z) = \frac{1}{2,13 \sqrt{2\pi}} \left(\frac{1}{1 + 0,14 z} \right)^{1 + \frac{1}{2 \cdot 0,14^2 \cdot 2,13^2} \ln(1 + 0,14 z)}$$

Abb.: 6

Gauss' sche Normalverteilung II. Art von 50 Blutungszeiten,
gemessen an gesunden Versuchspersonen in unbelastetem Zustand.
Laufende Nummern 1 - 52 der Tabelle I - rechtes Ohr.



Formel der Curve:

$$y = \frac{1}{2,04 \sqrt{2\pi}} \left(\frac{1}{1 + 0,07 z} \right)^{1 + \frac{1}{2 \cdot 0,07^2 \cdot 2,04^2} \ln(1 + 0,07 z)}$$

V. A S P I R I N

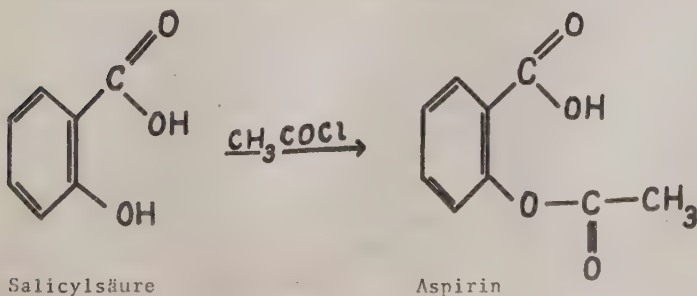
1. Chemie des Aspirins:

Die bekannteste o - Hydroxybenzoesäure ist die Salicylsäure, deren Name sich aus ihrer Beziehung zum Salicin herleitet. Salicin ist ein Glucosid, das sich im Bast und in den Blättern der Weide (Salix) findet. Durch Hydrolyse kann man dieses in Glucose und Saligenin spalten und letzteres zur Salicylsäure weiteroxydieren (30).

Salicylsäure wird technisch nach einem von KOLBE gefundenen und von SCHMITT verbesserten Verfahren dargestellt. Dabei läßt man auf Phenolnatrium unter Druck Kohlendioxyd einwirken und erhitzt dann auf 130 °C. Das so erhaltene Produkt ist ein in kaltem Wasser schwer lösliches Kristallpulver mit starkem Säurecharakter, $k = 1,06 \cdot 10^{-3}$ (zitiert nach 30).

Da Salicylsäure gährungshemmend wirkt und Fäulnis verhindert, wurde sie früher zur Konservierung von Nahrungsmitteln und Getränken verwendet. Therapeutische Verwendung findet das Natriumsalz und das Acetylderivat der Salicylsäure, sowie die p - aminosalicylsäure (PAS).

Aspirin, bei dem die phenolische OH - Gruppe der Salicylsäure mit Essigsäure verestert ist, wurde 1898 von F. HOFFMANN bei der Firma Bayer & Co eingeführt. (zitiert nach 30).



2. Allgemeine pharmakologische Wirkungen.

Die analgetische Wirkung ist einer der Hauptgründe für die Einnahme von Aspirin, das aus dem freien Handel bezogen wird. Medizinische Indikationen sind rheumatische Erkrankungen sowie sonstige schmerzhaft und febrile Zustände, wobei Tagesdosen von 1,5 bis 5 g per os verordnet werden (37).

Aspirin wird in Magen und Darm schnell und nahezu vollständig resorbiert, wobei von Individuum zu Individuum beträchtliche Unterschiede vorkommen (77). Bei Einnahme von 0,6 g Aspirin erreicht die Konzentration im Blut nach 20 min bereits etwa 80 mg % und fällt eine Stunde später auf die therapeutisch wirksame Konzentration von etwa 30 mg % ab (11). Bereits zwei Stunden nach Einnahme soll alles Aspirin im Blut hydrolysiert sein, wobei Cholinesterasen in Plasma, Erythrozyten und Leukozyten diesen Vorgang sicher beschleunigen (27,77). Ausgeschieden wird das Aspirin durch die Nieren in Form von reiner Salicylsäure, an Glykokoll oder Glucuronsäure gekoppelt oder, nur ein kleiner Teil, zur Gentisinsäure weiteroxydiert (37). Dabei nimmt die Ausscheidung mit steigendem PH des Urins zu. Auch ein täglicher Rhythmus wurde beobachtet, da morgendliche Gaben von Aspirin nicht so schnell ausgeschieden wurden als abendliche (15).

POTTER et al. (64) fanden, daß das Aspirin bei Eintreten seiner schmerzhemmenden Wirkung den höchsten Punkt seiner Konzentration im Blut bereits überschritten hat. Der Blutspiegel beträgt dabei etwa 15 mg % und bleibt auch relativ hoch bis die Schmerzempfindlichkeit wieder auftritt. Ob der Angriffsort des Aspirins dabei zentral (18) oder peripher liegt, bei alleiniger Blockierung der Schmerzrezeptoren (40,64,39). oder peripher und zentral zugleich (77), wird noch diskutiert. Dabei fand man auch eine spasmolytische (18) und eine antiphlogistische (42,57,58)

Wirkung, wobei *in vitro* und *in vivo* eine Antikörperhemmung gefunden wurde (25,26).

Bei länger andauernden und höheren Dosierungen können verschiedene subjektive Nebenwirkungen geschildert werden: Ohrensausen, Schwindelgefühl, leichte Schwehrhörigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit und Gleichgültigkeit (49,68).

Auch zwischen idiopathischem Haarausfall und Aspirineinnahme besteht eine Korrelation. So fand RAWNSLEY (72) im Urin solcher Patienten immer o-hydroxyhippursäure, die Glycinverbindung der Salicylsäure, und vermutet, daß Aspirin entweder selbst durch seinen entkoppelnden Effekt auf die oxydative Phosphorylierung, oder die Erzeugung einer Eisen-Mangel-Anämie als Folge latenter Blutungen aus dem Gastrointestinaltrakt, den Haarausfall verursacht.

Auch eine Sensibilisierung auf Aspirin ist möglich. Schon 1902 von HIRSCHBERG und 1903 von OTTO (nach 13) wurden Urticaria nach Aspirin beschrieben. Innerhalb von 4 Stunden kann eine allergische Reaktion in Form von Urticaria mit heftigstem Pruritus besonders an Lippen und Augenlidern mit Schwellung beobachtet werden (50). Auch Purpura, Petechien, Ecchymosen werden beschrieben (13), ohne daß dabei ein verminderter Kapillarwiderstand nachgewiesen werden konnte. Weitere allergische Reaktionsformen sind Rhinitis vasomotorica, Angioödeme und Erythema multiforme (49). Bei Überempfindlichkeit gegen Aspirin kann sich nach den Beobachtungen von MILLER (49) bereits 20 min nach Einnahme eine Dyspnoe zeigen, die sich zu einem bedrohlichen Anfall von Asthma bronchiale steigert. Die Bronchokonstriktion, übermäßige Schleimsekretion und eine erhöhte Kapilarpermeabilität (49,77) werden dabei hyperreaktiven Chemorezeptoren, die durch Aspirin "umgekehrt" werden sollen, sowie Antikörpern zugeschrieben. Doch konnten SAMTER (77) und MILLER (49) keine Antikörper im Blut finden. SCHWARTZ (79) konnte aber zeigen, daß Aspirin nach Hydrolyse im Blut Bindungen mit den Aminogruppen von Aminosäuren einzugehen vermag. Eine Antigenbildung des Aspirins durch Konjugation mit Serumproteinen halten er und ROBINSON (50) für möglich.

3. Wirkungen auf das Blutsystem:

GIBSON (23) berichtet von einer auffälligen Erniedrigung des Blut - Cholesterolspiegels nach Gabe von Aspirin bei Patienten mit verschiedenen arteriosklerotischen Krankheiten. Besonders verwendete er Aspirin in der Behandlung der Coronarsklerose und hebt vor allem die Linderung der pectanginösen Schmerzen hervor. Für eine antithrombotische Therapie müßten die Dosen allerdings zu hoch angesetzt werden, wobei die Nebenwirkungen zu stark würden.

SMITH (80) fand, daß Aspirin den Pentosephosphatzyklus in den Erythrozyten blockiert. Er konnte in vitro zeigen, daß es sich dabei um eine kompetitive Hemmung der Aktivität der jeweiligen Dehydrogenasen mit den Coenzymen NAD und NADP handelt, wobei er die Hemmung in vivo auf 5 - 20 % der Aktivität schätzt. Auch die Dehydrogenasen des Zitronensäurezyklus und der anaeroben Glykolyse würden gehemmt. SCHMITZ (78) berichtet dazu, daß Aspirin, unter einer Menge anderer Substanzen, bei einem Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase - Mangel (Favismus) eine akute Hämolyse auszulösen vermöge.

Die stärksten Wirkungen des Aspirins fand PENNY (62) bei der Katze. Nach relativ hoher Dosierung ergibt sich eine schwere Anämie mit paralleler Abnahme des Hb, Anhydrämie, Hämolyse, Unterdrückung der Erythropoese mit Abnahme der Erythroblasten im Mark und einer Erniedrigung der Mitosehäufigkeit sowie ein vermehrtes Auftreten von Erythrozyten mit Heinz'schen Innenkörpern. Weitere Befunde waren Ecchymosen in den Lungen, schwere Blutungen ins Mesenterium, Gastritis um den Pylorus und allgemeine Enteritis mit oberflächlichen Nekrosen und schweren Blutungen. Weiter wurde eine hypoprothrombinämie bei zentrilobulärer degenerativer Verfettung der Leber verursacht.

Ähnlich schwere Befunde werden in der Literatur auch beim Menschen beschrieben. So berichtet z.B. WATSON (84) von Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt nach Aspirin, wobei bis zu 10 % seiner gesunden Versuchspersonen bis zu 85 ml Blut per die verloren und zugleich Ulcussymp-tome angaben. Bei der Gastroskopie sah er um ungelöst auf der Magenschleimhaut liegende Aspirinpartikel eine schmale hyperämische Zone und unter den Partikeln oberflächliche Ulcerationen; weiter submuköse Blutungen und öfters eine allgemeine Gastritis. Es wird auch berichtet (89), daß bereits 5 min nach Einnahme von in Kochsalz gelöstem Aspirin eine Ablösung der obersten Epithelschicht der Magenschleimhaut beobachtet wurde. Aus Erosionen der Schleimhäute oder aktivierten Ulcera kam es schon nach therapeutischen Dosen von Aspirin zu akuten und chronischen Blutungen bis zu gelegentlicher Ausbildung einer Eisen-Mangel-Anämie. Bei vielen Patienten mit chronischen Ulcera, ein Drittel eines Untersuchungsgutes, konnte eine langdauernde Aspirineinnahme erfragt werden (89). Nach WEISS (85) findet man gastrointestinale Blutungen auch nach intravenöser Gabe des Aspirins, so daß oberflächliche Schädigungen der Schleimhäute allein dafür nicht verantwortlich sein dürften.

Eine andere Komplikation, das nach RAPP (70) in Amerika 1947 viel häufiger als in Europa aufgetretene Nachbluten bei Tonsillektomien, wird von diesem darauf zurückgeführt, daß in Amerika nach Eingriffen Aspirin, in Europa aber weitgehend Aminopyrine als Analgetica verwendet würden. Unterstützt wird er von NEIVERT (51), der dafür aspirinhaltigen Kaugummi, der Kindern nach der Operation gegeben wird, verantwortlich macht. Er nimmt dabei einen lokalen Effekt an, da die Nachblutungen in etwa gleicher Häufigkeit aufträten, wenn zugleich Menadion gegeben werde.

Schon seit 1883, BALETTE (3), ist bekannt, daß Salicylate allgemeine Hämorrhagien verursachen können. Und besonders nach Untersuchungen von LINK (41) macht man dafür die

durch Aspirin hervorgerufene Hypoprothrombinämie verantwortlich. Doch mehrere Autoren (6,22,51,84) meinen, daß die Erniedrigung des Prothrombinspiegels zu gering sei, um die Blutungen damit erklären zu können.

Die Blutungszeit wird nach BEAUMONT (4,6) beim Normalen durch therapeutische Dosen von Aspirin nicht nennenswert verlängert. Nur in Kombinationen mit Antikoagulantien (5) werden größere Verlängerungen der Blutungszeit beobachtet. So fanden BLATRIX (8), QUICK (65) und BEAUMONT (6) verschieden starke Verlängerungen der Blutungszeit, während FRICK (22) bei 20 gesunden Personen keinerlei Veränderungen fand. Auch bei einigen Blutkrankheiten wie Hämophilie A und B (6,67), Leukämien (6), Thrombopathien und Thrombopenien erfolgte durch Aspirin eine Verlängerung der Blutungszeit. Mit der Blutungszeit parallel nimmt auch das Gesamtvolumen des verlorenen Blutes, bestimmt nach DE NICOLA (53), bei Aspirinbelastung zu (8).

Man bemerkte dabei keine Änderungen in der Zahl der Thrombozyten oder in ihrer Gestalt (6), eine Minderung der Widerstandskraft der Kapillaren (22,84), aber auch keine signifikante Veränderung in der Fragilität der Kapillaren (6), wobei nach manchen Autoren der Rumpel-Leede Test positiv war, bei anderen wiederum negativ.

Die Blutungszeiten nach DUKE (16) und die nach IVY (33) bestimmten sind nach BLATRIX (8) beide verlängert. Die Zeiten nach der Methode von IVY sind allerdings länger als jene nach DUKE. Die Höhe der verabreichten Dosis Aspirins hatte dabei auf die Stärke der Blutungszeitverlängerung keinen Einfluß.

WEISS (85) und O'BRIEN (59) prüften die Wirkung des Aspirins auf die Agglomerationsbereitschaft der Thrombozyten nach verschiedenen Substanzen. Sie fanden die erste Agglomerationswelle nach Zugabe von ADP unverändert, die zweite, irreversible Agglomeration blieb jedoch

aus, die sonst nach Freisetzung von ADP aus den Thrombozyten erfolgte. Reagieren die Plättchen auf Kollagen normalerweise mit Freisetzung von ADP und anschließender Agglomeration, so bleibt dies in vitro bei Anwesenheit von Aspirin, oder nachdem der Blutspender Aspirin eingenommen hatte, nahezu aus. Die Agglomeration erfolgte nur sehr schwach, eine visköse Metamorphose der Thrombozyten war mikroskopisch nicht zu beobachten. Die Wirkung des Aspirins hielt dabei bis zu 5 Tagen an und konnte durch Zugabe frischen Plasmas allein nicht korrigiert werden, aber durch frische, ungeschädigte Plättchen, wobei nur ein Zehntel der Gesamtzahl ersetzt zu werden brauchte, weshalb die Autoren auch eine dauernde Schädigung der Thrombozyten durch Aspirin annehmen. Die Art der Schädigung ist jedoch noch nicht bekannt.

VI. BLUTUNGSZEITEN GESUNDER VERSUCHSPERSONEN NACH EINNAHME VON ASPIRIN

1. Ergebnisse:

Den selben 52 gesunden Freiwilligen wurden nun 1,5 g Aspirin gegeben (= 3 Tabletten der handelsüblichen Form, hergestellt von der Firma Bayer) und genau zwei Stunden nach Gabe per OS unter den gleichen Bedingungen wie beschrieben unmittelbar nacheinander am linken und rechten Ohr die Blutungszeit bestimmt. Dabei lagen im Durchschnitt zwei Monate zwischen den Messungen in unbelastetem und belastetem Zustand. Die einzelnen Werte sind in Tabelle I, Spalte 6, aufgeführt.

Die beiden Graphiken der Abb. 7, gezeichnet nach Tabelle I, zeigen, daß eine beträchtliche Anzahl von Personen die in Kapitel IV festgelegte Grenze von 6 Minuten überschreitet. Die längste dabei gemessene Blutungszeit fanden wir bei Herrn Wi. Anton (Nr. 10 der Tabelle I) mit 17 min 3 sec; dies entspricht einer Verlängerung von 14 min 8 sec am linken Ohr, während das andere zur gleichen Zeit eine völlig normale Blutungszeit von 1 min und 47 sec zeigte.

Überhaupt beobachteten wir bei 17 von 52 Personen, daß sich eine Verlängerung nach Aspirin, die zum Teil sehr beträchtlich ausfiel, nur an einem Ohr zeigte, während das andere ganz im normalen Bereich blieb.

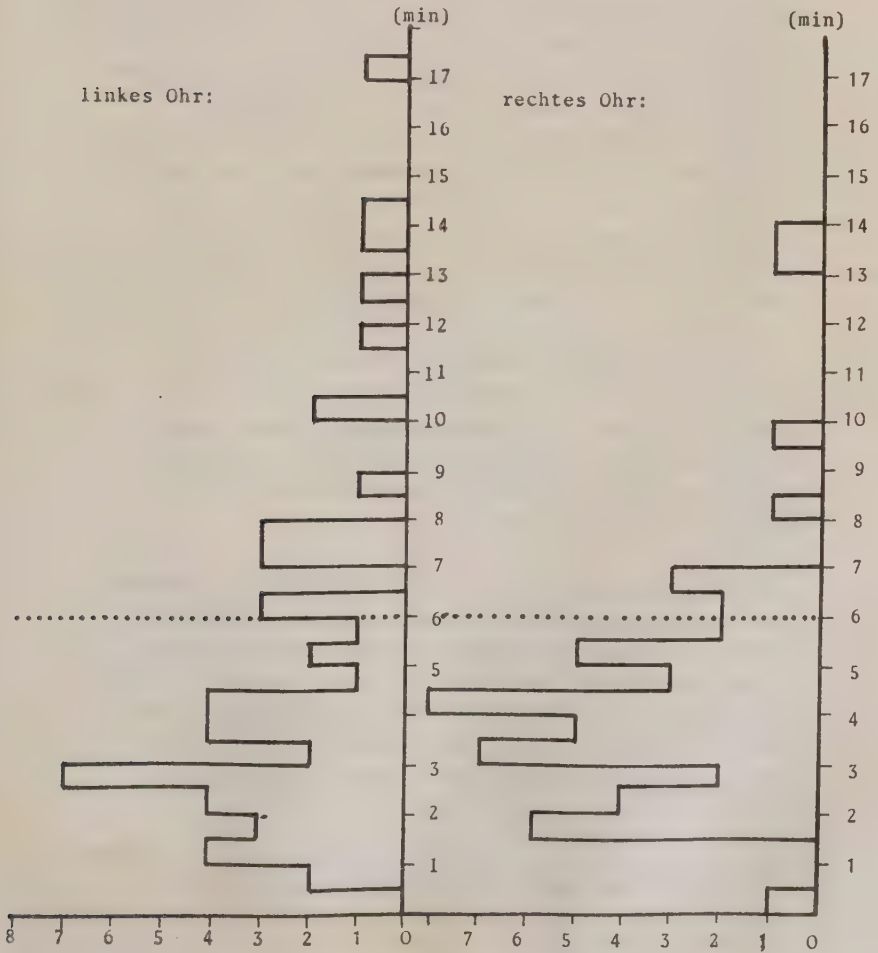
Am linken Ohr liegen 17 von 51 Messungen über 6 min, am rechten sind es dagegen nur 9 von 52. Auch hier ist wieder eine Tendenz zu sehen, daß in der vorliegenden Stichprobe am linken Ohr längere Zeiten gefunden werden.

Abb. 7:

Verteilung der Blutungszeiten 2 Stunden nach
Einnahme von 1,5 g Aspirin bei gesunden Ver-
suchspersonen.

(Laufende Nr. 1 - 52 der Tabelle I)

103 Messungen



Zahl der Messungen:

2. Statistische Betrachtung:

Konstruieren wir wieder die theoretische Häufigkeitsverteilung über unsere Stichprobe nach Gauß 11. Art und vergleichen sie mit den Kurven der Werte in unbelastetem Zustand, Abb. 8 und Abb. 9.

Die Mittelwerte sind jetzt links 5,1 min
und rechts etwas kürzer 4,4 min
Dies entspricht einer Verlängerung von 2,2 min am linken und 1,9 min am rechten Ohr.

Die größte Häufigkeit, das Maximum der Kurve, befindet sich links bei 3,5 min, rechts etwa eine Minute kürzer bei ungefähr 2,5 min. Da der Modus vorher am linken Ohr bei ungefähr 2,5 min und rechts bei etwa 2,2 min lag, sieht man, daß er nicht so weit nach rechts gewandert ist wie es der Mittelwert a tat.

Die Streuungen um die Mittelwerte sind mit $\pm 3,8$ min links und $\pm 2,5$ min rechts (im Vergleich zu 1,1 und 1 min) bedeutend größer als in unbelastetem Zustand. Deshalb liegen jetzt links 70,4 % der Messungen verteilt zwischen etwa 1,75 min und 9,25 min, rechts 72,8 % zwischen 1,75 min und 6,75 min.

Die Form der Kurven ist in ihrer Charakteristik ähnlich wie vorher; ein steilerer Anstieg mit Gipfel zwischen 2 und 4 min, doch bedeutend längerem "Auslauf", der links theoretisch bei 19 min und rechts schon etwas früher bei 14,5 min endet. Die Masse der Werte blieb aber auch hier wieder im normalen Bereich und deckt sich in ihrer Häufung grob mit jener in unbelastetem Zustand.

Abb. 8:

Gauß'sche Normalverteilung II. Art von
51 Blutungszeiten, gemessen an gesunden
Versuchspersonen zwei Stunden nach Ein-
nahme von 1,5 g Aspirin.

Nr. 1-52 der Tabelle I -linkes Ohr

(— = belastet)

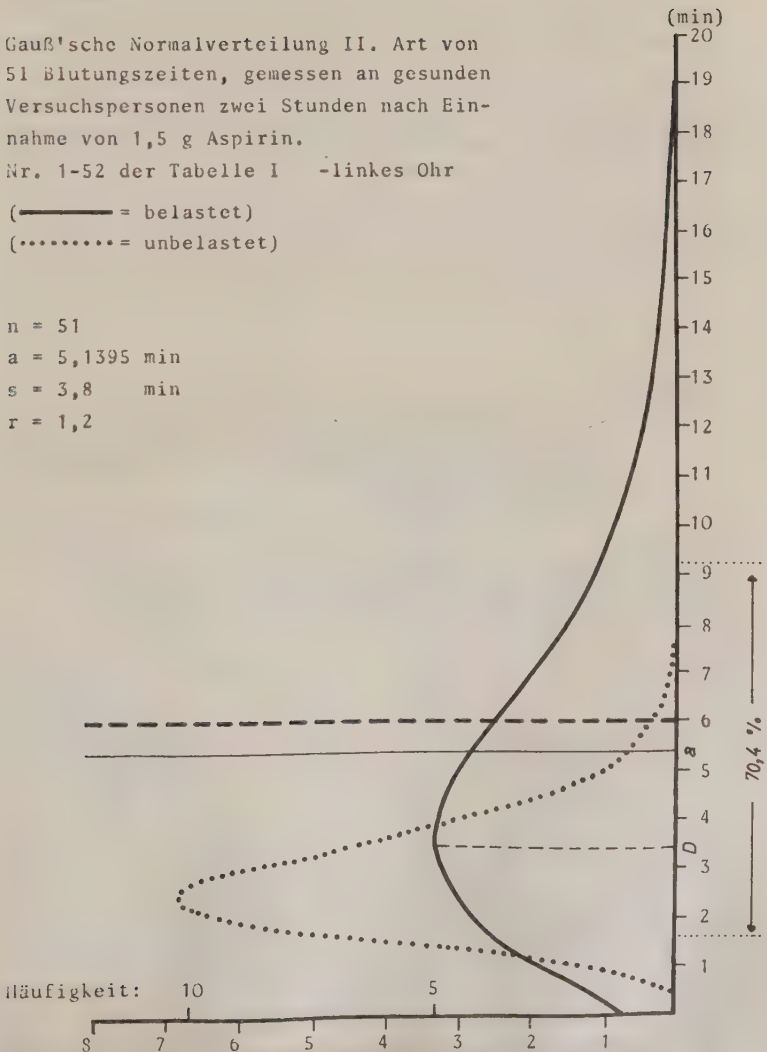
(..... = unbelastet)

$n = 51$

$a = 5,1395 \text{ min}$

$s = 3,8 \text{ min}$

$r = 1,2$



Die Veränderungen der Blutungszeiten nach Aspirin im Vergleich zum unbelasteten Bestimmungspaar (Abb. 10, nach Tabelle I, Spalte 4) bestehen aus Verlängerungen und Verkürzungen, wobei die ersteren deutlich überwiegen. Am häufigsten sind Veränderungen sowohl nach oben als auch nach unten im Bereich von ± 3 min; darüber hinaus fanden wir keine Verkürzung mehr. ± 3 min entspricht ungefähr dem Intervall von $\pm 3\sigma$ des unbelasteten Zustands und weiter ungefähr dem Mittel der beiden Streuungen um die neuen Mittelwerte nach Gabe von Aspirin. Außerdem sind 24 Verlängerungen von mehr als 3 min festzustellen, wobei die 6 $\pm$ min - Grenze überschritten wird.

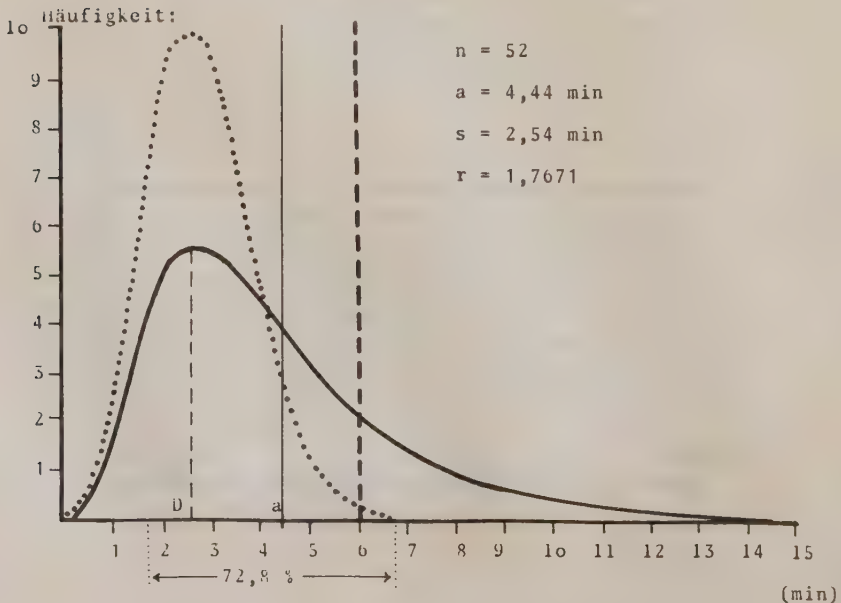
Abb. 9:

Gauß'sche Normalverteilung II. Art von 52 Blutungszeiten, gemessen an ges. Versuchspersonen zwei Stunden nach Einnahme von 1,5 g Aspirin.

(— = belastet)

(..... = unbelast.)

rechtes Ohr



Man kann also prozentual zusammenfassen:

unbelastet kleiner 6 min: $101/102 = 99\%$ der Blitz.
 unbelastet größer 6 min $1/102 = 1\%$ " "

Nach Aspirin:

länger 6 min nur an einem Ohr $18/52 = 34,6\%$ der Verspers.
 länger 6 min an beiden Ohren $4/52 = 7,7\%$ " "

Nach Aspirin zeigten also von 52

gesunden Versuchspersonen eine Blutungs-

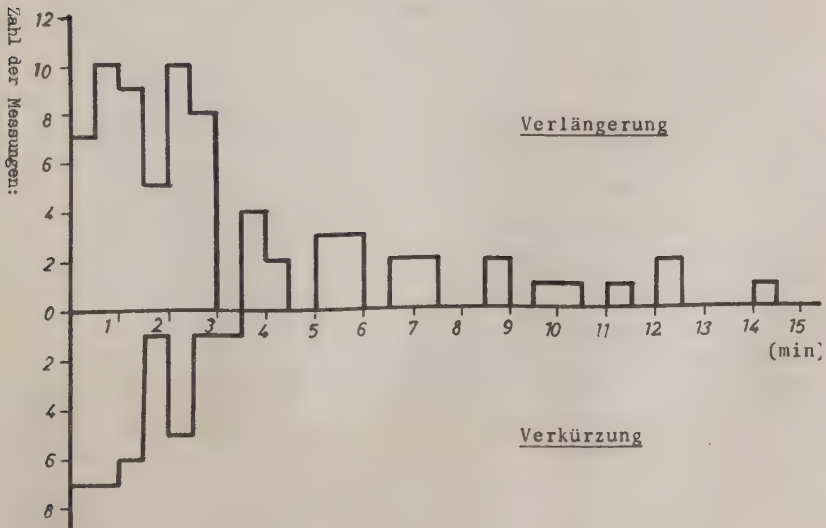
zeit von länger 6 min: $22/52 = 42,3\%$
 =====

Von diesen 22 Versuchspersonen, deren Blutungszeit nach Aspirin länger als 6 min war, zeigten dabei 19 eine Verlängerung von mehr als 3 min.

Dies entspricht $36,5\%$ der Versuchspersonen.

Abb. 10:

Änderungen der Blutungszeiten zwei Stunden nach Einnahme von 1,5 g Aspirin bei gesunden Versuchspersonen.



3. Reproduzierbarkeit der Verlängerung nach Aspirin.

Um zu prüfen ob eine Person, die einmal auf Aspirin angesprochen hat, bei einer Wiederholung des Versuches abermals eine Verlängerung der Blutungszeit zeigt, belasteten wir 12 Versuchspersonen nochmals mit 1,5 g Aspirin. Zwischen den beiden ersten und den wiederholten Messungen nach Aspirin lagen in der Regel etwa drei Monate.

Die einzelnen Werte sind in Tabelle II aufgeführt, in die auch frühere unbelastete Messungen nochmals aufgenommen wurden.

Es zeigt sich, daß von diesen 12 Personen nach einer wiederholten Belastung 11 wieder eine verlängerte Blutungszeit hatten. Ausgenommen ist lediglich Herr Gu. Hans-Jörg, Nr. 7 der Tabelle, der bei dieser Wiederholungsmessung im normalen Bereich blieb, wofür uns keine Ursache bekannt ist.

Man kann nach obigem wohl annehmen, daß eine blutungszeitverlängernde Wirkung des Aspirins reproduzierbar ist.

Tabelle II:

Reproduzierbarkeit der Blutungszeitver-
längerung nach Aspirin.

Nr	Init.	männl. weibl.	Alter	unbelastet		belastet mit 1,5 g As	
				Hämostil.	Schnepper	Schnepper	
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr
2	Pti. J.	M	24	1' 31" 1' 40"	1' 40" 49"	14' 03" 3' 38"	9' 36" 5' 22"
3	Ha. K.	M	25	3' 40" 4' 31"	1' 55" 1' 42"	11' 48" 8' 18"	6' 05" 2' 40"
6	En. H.	M	23	5' 03" 3' 45"	2' 25" 4' 50"	7' 55" 6' 55"	7' 45" 6' 25"
7	Gu. H.	M	23	1' 34" 1' 55"	2' 26" 1' 55"	2' 10" 13' 56"	3' 45" 1' 23"
10	Wi. A.	M	24	3' 14" 4' 55"	2' 55" 4' 50"	17' 03" 1' 47"	7' 25" 12' 22"
12	Si. W.	M	26	4' 45" 2' 35"	3' 25" 2' 25"	13' 40" 3' 43"	4' 27" 8' 20"
15	Sa. H.	M	24	3' 30" 1' 55"	3' 50" 1' 37"	3' 39" 13' 01"	3' 45" 8'
26	Pa. P.	M	24		2' 25" 1' 28"	7' 43" 5' 28"	5' 05" 8' 10"
36	Bl. R.	M	24		4' 20" 2' 35"	7' 12" 3' 10"	7' 34" 5' 20"
37	He. Ch.	M	24		1' 1' 35"	1' 23" 6' 40"	2' 37" 7' 22"
40	Loe. H.	M	26		3' 52" 1' 16"	12' 40" 1' 50"	17' 14' 10"
43	Ne. A.	M	25		1' 31" 3' 25"	10' 02" 2' 19"	9' 45" 8' 50"

VII. BLUTUNGSZEITEN BEIM V.WILLEBRAND - JÜRGENS - SYNDROM OHNE UND MIT ASPIRIN.

Das v.Willebrand-Jürgens-Syndrom kann heute wohl als die häufigste, autosomal, dominant erbliche hämorrhagische Diathese von unterschiedlicher Penetranz bezeichnet werden, wobei eine Minderaktivität der Gerinnungsfaktoren VIII oder IX, auch beider zusammen, beobachtet werden kann (1,17,20,36,43,44).

Neben verschiedenen allgemeinen Symptomen der Blutungsneigung, die zeitweise latent, dann leicht bis lebensbedrohlich sein können, gilt als Leitsymptom eine verlängerte Blutungszeit bei normaler Thrombozytenzahl sowie meist normaler oder geringfügig verlängerter Gerinnungszeit (1,17,24,44,86).

Die verlängerte Blutungszeit ist zwar bei den in der Literatur aufgeführten Fällen fast immer vorhanden, unterliegt aber sicher starken Spontanschwankungen. Schon v.Willebrand und Jürgens (86) schreiben 1933, daß die Blutungszeit nach DUKE oft nur wenige Minuten verlängert sei und daß sie bei "sehr vielen" eine Verlängerung gefunden hätten. So fand MARX (44) nur 5 mit konstant verlängerter Blutungszeit von 16 diagnostizierten Fällen, MEYER (48) 12 von 31, NILSSON (56) 5 von 15, und CORNU (90) 2 von 12. Der letztere hatte die Zeit nach der Methode von DUKE bestimmt (16) und anschließend nach der Methode von IVY (33) wobei er genau umgekehrte Verhältnisse fand.

Als Ursache für die Blutungszeitverlängerung betrachtet man die Thrombozyten, bei denen auch ultrastrukturelle Abweichungen von der Norm beobachtet wurden, MARX (43). Sie sollen am Kollagen der verletzten Oberflächen nicht mehr genügend fest adhärieren und eine gestörte Agglo-

merationsfähigkeit besitzen (61). In manchen Fällen wurde weiter eine verminderte Kapillarresistenz (24,17,44) beobachtet, die zu überwiegend venolären Blutungen im Kapillarbereich führen sollte (24). Andere Autoren machen einen fehlenden, plasmatischen "Anti-Bleeding-Faktor" für die verlängerte Blutungszeit verantwortlich, der aus zwei Fragmenten bestehen sollte, die mit AHG oder Fibrinogen nicht identisch seien. Es wurde versucht, diesen Faktor zu konzentrieren und therapeutisch anzuwenden, wobei die Blutungszeit, als Leitsymptom für den Erfolg, nach NILSSON (55,56), PERKINS (63) und OTTOLANDER (60) mit Human Fraction I-O aus Cohn's Fraction I korrigiert werden konnte. Andere, wie z.B. BORCHGREVINGK (9), fanden aber keine Wirkung.

1. Patientengut:

Besonders untersucht in ihrer Blutungszeit und deren Beeinflussung durch Aspirin sollten Patienten mit leichter, inkonstanter Form des v.Willebrand-Jürgens-Syndroms werden. Die 90 Patienten mit Blutungszeiten von 6 bis 15 Minuten, die untersucht werden konnten, befinden sich zum Teil schon seit mehreren Jahren in Behandlung bei Herrn Univ. Prof. Dr. med. R. MARX, der auch die sehr diffizilen Diagnosen stellte.

Von unseren 90 Patienten sind männlich:	43/90	= 48	%
weiblich:	47/90	= 52	%
Einen Hypertonus zeigten:	4/90	= 4,5	%

Dabei waren	1 - 10 Jahre alt	21 Patienten
	10 - 20	20
	20 - 30	11
	30 - 40	14
	40 - 50	12
	50 - 60	8
	60 - 70 und mehr	4

Von jedem einzelnen Patienten wurde eine vollständige Anamnese erhoben, wobei außer den üblichen Fragen auch konstant die in Kapitel IV aufgezählten gestellt wurden. Die einzelnen Anamnesen wurden tabellarisch zusammengefaßt und in ihren wesentlichen Symptomen sowie einigen Laborwerten, die über die hämostaseologische Situation etwas aussagen, in Tabelle III aufgeführt.

In der Spalte "Diagnose" bedeutet dabei:

A = v.W-J-S mit Faktor VIII - Minderaktivität
B = v.W-J-S mit Faktor IX - Minderaktivität
rein = keine Faktorenminderaktivität nachgewiesen
? = verdächtig auf v.W-J-S oder nicht
gesicherte Diagnose.

Unter "verdächtig" fallen Patienten mit eindeutiger Anamnese, doch grenzwertigen, oder zweifelhaften Laborwerten, oder zum Zeitpunkt der Untersuchung noch ausstehenden Laborwerten. Auch Verwandte in direkter Linie mit deutlichen Symptomen wurden darin aufgeführt.

Dabei finden wir:

Form A des Syndroms	19 Patienten
Form A und B zugleich	3 Patienten
Form B	35 Patienten
reine Form	12 Patienten
verdächtig	21 Patienten

Die von den Patienten beschriebenen Symptome teilen sich prozentual folgendermaßen auf:

Stundenlanges, starkes Nachbluten bei Zahnextraktionen:	46/90 = 51 %
Häufig, spontan blaue Flecken:	42/90 = 47 %
Häufiges, langandauerndes und starkes Nasenbluten:	41/90 = 46 %
Zahnfleischbluten beim Zähneputzen:	24/90 = 27 %
Verlängertes Bluten bei kleinen Schnittwunden, besonders Rasierverletzungen, sowie bei und nach Operationen:	17/90 = 19 %
Nachbluten bei Tonsillektomien:	12/90 = 14 %
Affektionen der Leber gaben an:	7/90 = 8 %
Affektionen der Nieren, einschließlich Hämaturie:	5/90 = 6 %
Blutungen aus dem Magen-Darm-Trakt, meist Ulcera:	3/90 = 3 %
Retinablutungen:	1/90 = 1,1 %
Blutgerinnsel ausgehustet:	1/90 = 1,1 %
Leichte Gelenkblutungen:	1/90 = 1,1 %
Von den Frauen im geschlechtsreifen Alter gaben stark verlängerte Monatsblutungen an:	28/90 = 76 %
Von den Frauen mit Geburten hatten starken Blutverlust und langes Nachbluten bei Entbindungen:	10/90 = 50 %

Tabelle III: Blutungszeiten bei v. Willebrand-Jürgens-Syndrom ohne und mit Aspirin.

Nr	Init.	männl weibl	Alter	Schnepper		Differenz	Diagnose	RR
				unbelast.	1,0 g Asp	Schnepper	W - J - S	
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	A / B / ?	
201	Wi. X.	m	56	7' 05"	10' 25"	+ 3' 20"	?	150/100
202	Gr. P.	m	14	19' +	10' 40"		A Hämoph. A	110/75
203	Ve. H.	w	67	2' 15" 2' 45"			?	150/80
204	Ge. R.	m	38	9' 05" 7' 25"	3' 12" 2' 06"	- 5' 53" - 5' 19"	reine Form	125/90
205	Ge. D.	m	8	4' 55" 5' 55"	3' 40" 6'	- 1' 15" + 05"	rein	120/80
206	Ge. P.	m	8	5' 20" 4' 10"	6' 40" 4' 04"	+ 1' 20" - 06"	rein	120/80
207	Th. M.	m	10	4' 50" 6'	4' 08" 16' 17"	- 42" + 10' 17"	B	115/80
208	Th. P.	m	19	3' 45" 7' 30"	1' 27" 6' 55"	- 2' 18" - 35"	B	120/80
209	Gr. J.	m	46	5' 40" 5' 13"	6' 07" 4' 55"	+ 27" - 18"	?	120/80
210	Gr. H.	w	46	3' 2' 23"	5' 6' 10"	+ 2' + 3' 52"	?	120/80
211	Di. G.	w	25	6' 05" 3' 20"	7' 45" 13' 10"	+ 50" + 11' 50"	A	125/80
212	Ku. K.	m	12	7' 48" 20'			B	120/80
213	Kr. H.	m	17	2' 37" 2' 08"	5' 13" 13' 03"	+ 2' 33" + 10' 55"	A	140/70
214	Ke. R.	m	6	3' 50" 5' 30"	2' 35" 5' 02"	- 1' 15" - 28"	rein	100/60
215	Sch. H.	m	38	4' 48" 3' 4"	6' 06" 6' 50"	+ 4' 18" - 1' 55"	A / B	140/95

Nr	Tz	Lee- White	Quick- Index	Zahnextraktions- nachbluten	Blaue Flecken	Epistaxis	Zahnfleischbl.	Nachbl. b. Wunden	Tonsillekt. Nachbl.	Leberaffektion	Nierenaffektion	Menorrhagie	starker Blutverl. bei Geburten	Sonstiges
201	170.400	7' 35"	72			+								beginnende Lebercirrhose
202		2 Std.	92	+	+	+	+				+			Gelenk- Darmbltg. u.i.d.Augen
203		9' 05"	100			+						+		Darmblutungen
204						+								Vater d. Pat. 205 und 206
205	279.600	8' 30"	80	+										
206	235.200	7'	75			+								
207	247.200	9' 30"	66		+	+								
208	198.000	7' 30"	95			+								chron. Schmerzen in einem Knie- gelenk
209														Vater d. Pat. 202
210														Mutter d. Pat. 202
211	234.000	7' 30"	73					+				+		Kind verblutet.
212	298.800	6' 30"	90			+								
213	norm.	norm.	83					+	+	+				
214	182.400	9' 05"	85		+	+		+						Mutter: W-J-S
215	360.000	11'	100	+	+	+								

Nr	Init.	männl weibl	Alter	Schnepper		Differenz	Diagnose	
				unbelast.	1,0 g Asp	Schnepper	W - J - S	
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	A / B / ?	RR
216	Hä. E.	w	36	7' 35" 10' 40"	11' 25" 9' 15"	+ 3' 50" - 1' 25"	B	125/80
217	Wa. H.	m	39	4' 17" 3' 13"	12' 12' 28"	+ 7' 43" + 9' 15"	B	125/80
218	Gi. H.	m	47	6' 38" 1' 45"	6' 37" 2' 06"	- 1" + 21"	A	130/90
219	Kü. O.	m	43	2' 39" 3' 53"	4' 40" 4' 20"	+ 2' 01" + 27"	A	125/80
220	Ut. H.	m	15	1' 52" 4' 30"	6' 40" 24' 45"	+ 4' 48" + 20' 15"	B	120/80
221	Fi. M.	w	39	3' 17" 2' 52"	3' 37" 5' 53"	+ 20" + 3' 01"	A	130/90
222	Ut. R.	m	10	57" 1' 20"	6' 38" 4' 55"	+ 5' 41" + 4' 35"	B	120/80
223	Sch. H.	w	46	5' 43" 3' 50"	4' 23" 5'	- 1' 20" + 1' 10"	B	120/80
224	Fe. A.	m	7	6'	4' 11"		A	120/70
225	Fe. H.	m	6	3' 16"	19' 40"		A	120/60
226	Fe. W.	m	3	3' 25"	10' 50"		A	105/65
227	Pr. S.	w	12	7' 30" 7' 17"	4' 03" 8' 02"	- 3' 35" + 45"	B	120/75
228	Un. L.	w	13	3' 20"	3' 35"		B	130/80
229	In. C.	w	39	7' 35" 2' 47"	1' 55" 4' 25"	- 5' 40" + 1' 38"	B	125/80
230	In. K.	m	8	1' 10" 4' 30"	1' 50" 4' 40"	+ 40" + 10"	B	110/70

[illegible]

Nr	Init.	männl. weibl.	Alter	Schnepper		Differenz	Diagnose	
				unbelastet	1,0 g Asp.	Schnepper	W - J - S	
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	A/ B/ ?	RR
231	Sch. R.	w	55	3' 30" 7' 29"	6' 50" 5' 40"	+ 3' 20" - 1' 49"	rein	210/120
232	Sch. A.	w	72	7' 12" 12' 10"	7' 05" 5' 15"	- 47" - 2' 55"	rein	160/80
233	Sch. H.	m	14	6' 45" 7' 38"			B	120/70
234	Fi. F.	m.	8	4' 55" 4' 30"	5' 40" 4' 05"	+ 45" - 25"	rein	110/70
235	Fi. M.	w	7	5' 55" 5' 20"	6' 35" 5' 45"	+ 40" + 25"	rein	105/70
236	Sch. L.	w	56	1' 38" 4' 45"	2' 40" 8' 30"	+ 1' 02" + 3' 35"	B	125/70
237	Ne. E.	w	19	2' 35" 3' 30"	1' 30" 2' 30"	- 1' 05" - 1'	A	115/80
238	Ri. H.	m	62	2' 31" 2' 57"	3' 3' 10"	+ 29" + 13"	A	210/130
239	Pf. M.	w	45	1' 23" 1'	3' 15" 3'	+ 1' 52" + 2'	B	120/80
240	Ge. M.	w	39	3' 35" 2' 28"	6' 20" 3' 50"	+ 2' 45" + 1' 22"	B	110/70
241	Wa. J.	w	64	9' 25" 10' 03"			rein	130/80
242	Ho. H.	w	30	3' 55" 6' 15"	14' 50" 3' 42"	+ 10' 55" - 4' 33"	B	125/80
243	Wi. G.	m	12	0' 12' 15"	6' 30" 9'	- 1' 30" + 3' 15"	A	140/80
244	Ka. R.	m	5	45" 2' 35"	2' 17" 3' 30"	+ 1' 32" + 55"	A	110/70
245	Fr. T.	w	19	3' 5' 15"	2' 30" 4'	- 30" - 1' 15"	A B	130/70

Nr	Tz	Lee- White	Quick- Index	Zahnextraktions- nachbluten	Blaue Flecken	Epistaxis	Zahnfleischblut.	Nachbl. b. Wunden	Tonsillekt. Nachbl.	Leberaffektion	Nierenaffektion	Menorrhagie	starker Blutverl. bei Geburten	Sonstiges
231	210.000	10'	78	+	+	+	+					+		
232	norm.	10'	90				+	+		+		+		"Lungenbluten"
233	norm.		97	+	+	+	+	+						
234	norm.			+	+			+						Mutter W-J-S
235	236.400	9' 30"	90	+	+		+							
236	176.000	6'		+			+	+				+	+	
237	190.800								+					
238	norm.	11' 30"	87	+	+	+				+				Blutung im linken
	195.600		100											Auge
239	178.200	3'	98			+	+							
240	norm.	norm.		+	+		+					+	+	
241	261.600	7' 30"	100	+	+		+	+		+		+		
242	159.000	10'	90			+			+					Sohn mit 5 Jahren verblutet.
243				+			+							
244	394.800	9'	100						+					
245	264.000	7' 30"	98						+			+		

Nr	Init.	männl. weibl.	Alter	Schnepper		Differenz	Diagnose	RR
				unbelast.	1,0 g Asp.	Schnepper	W - J - S	
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	A / B / ?	
246	Ro. E.	w	28	3' 55" 6' 45"	7' 20" 5'	+ 3' 25" - 1' 45"	A	120/75
247	Vo. H.	m	5	11' 20"	14' 35"	+ 3' 15"	A	115/80
248	Vo. I.	w	31	2' 10" 1' 25"	6' 42" 8' 02"	+ 4' 32" + 6' 37"	?	120/80
249	Fr. T.	m	42	4' 05" 5' 15"			?	120/80
250	Fi. B.	w	9	1' 15" 1' 05"	2' 35" 11' 45"	+ 1' 20" + 10' 40"	B	110/70
251	Fi. J.	w	38	4' 20" 2' 30"	5' 40" 7' 45"	+ 1' 20" + 5' 15"	B	140/80
252	Fa. I.	w	37	5' 05" 4' 15"	7' 10" 5' 40"	+ 2' 05" + 1' 25"	B	140/100
253	Fa. A.	w	20	3' 15" 2' 55"	7' 45" 3' 15"	+ 4' 30" + 20"	B	120/80
254	Be. E.	w	52	3' 28" 3' 38"			B	160/100
255	Ba. E.	w	54	6' 08" 5' 25"	6' 2' 45"	- 8" - 2' 40"	?	160/80
256	Th. A.	m	26	3' 45" 1' 40"	12' 10" 12' 40"	+ 8' 25" + 11'	?	130/80
257	Sch. A.	w	30	3' 40" " 55"	7' 35" 6' 40"	+ 3' 55" - 1' 15"	B	115/80
258	Fi. ..	w	26	3' 05" 4' 50"	8' 20" 3' 45"	+ 5' 45" - 1' 05"	B	115/70
259	He. U.	w	15	4' 30" 2' 40"	10' 02" 2' 12"	+ 5' 33" - 28"	B	120/80
260	.. .	w	23	4' 4' 15"			B	110/75

Nr	Tz	Lee - White	Quick- Index	Zahnextraktions- nachbluten	Blaue Flecken	Epistaxis	Zahnfleischblut.	Nachbl.b.Wunden	Tonsillekt. Nachbl.	Leberaffektion	Nierenaffektion	Menorrhagie	starker Blutverl. bei Geburten	Sonstiges
246	226.800	6' 30"	75	+	+	+	+	+	+	+		+	+	
247	248.400	8' 30"	72			+	+	+						
248						+						+	+	Mutter des Pat. 247
249				+			+	+						
250	165.600	norm	90	+										
251				+	+		+	+				+		
252				+	+							+		
253	109.200	8' 30"	100	+			+	+				+		
254	norm	5' 30"	100	+	+		+	+				+	+	Netzhautblutung, für kurze Zeit Blut im Urin be- obachtet.
255	236.900	5' 30"	100		+						+	+		
256	182.400	9'		+		+					+			Vor Zahnbehandlg immer Schmerztab. genommen.
257	266.000	9' 30"	80	+	+	+	+	+	+			+		
258	252.000	7' 30"	90	+	+		+		+			+	+	
259	norm	norm	65		+	+		+		+		+		
260	207.600	4' 30"	100	+		+	+	+				+		

Nr	Init.	männl. weibl.	Alter	Schnepfer		Differenz	Diagnose	
				unbelast.	1,0 g Asp	Schnepfer	W - J - S	
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	A / B / ?	RR
261	Sch. P.	w	8	3' 10" 2' 20"	7' 23' 48"	+ 3' 50" +21' 28"	B	120/80
262	Ki. R.	m	13	5' 05" 2' 06"	4' 25" 4' 20"	- 40" + 2' 14"	B	140/80
263	Ki. R.	m	43	3' 25" 2' 20"	3' 40" 1' 45"	+ 15" - 35"	B	125/75
264	Sch. F.	m	40	2' 05" 2' 25"	2' 35" 2' 12"	+ 30" - 13"	A	120/80
265	Pe. R.	m	6	3' 55" 3'	11' 36" 5' 20"	+ 7' 41" + 2' 20"	B	110/70
266	Ba. U.	w	36	8' 10" 4' 35"	6' 28" 17' 33"	- 1' 42" +13'	A	110/70
267	Dö. E.	w	48	5' 10" 3' 45"	8' 30" 4' 10"	+ 3' 26" + 25"	+ reine Form	120/80
268	Kr. W.	m	11	3' 05" 3' 40"	9' 48" 7' 05"	+ 6' 43" + 3' 25"	B	120/80
269	Ma. W.	m	51	5' 05" 14' 50"	0' 55" 5' 12"	+ 3' 50" - 5' 38"	?	140/80
270	Kl. E.	w	44	1' 25" 2' 45"	5' 50" 4' 47"	+ 4' 25" + 2' 02"	?	130/80
271	Ki. M.	w	27	3' 2' 15"	4' 06" 3'	+ 1' 06" + 45"	B	115/80
272	Ma. A.	w	19	5' 25" 3' 40"	6' 55" 4' 36"	+ 1' 30" + 56"	B	130/80
273	Fa. E.	w	2	3' 05" 5'	4' 55" 14' 45"	+ 1' 50" + 9' 45"	?	110/80
274	Ke. H.	m	19	2' 20" 1' 50"			A B	120/70
275	Sp. Ph.	w	56	5' 6' 50"	6' 35" 7' 30"	+ 1' 35" + 40"	B	140/80

Nr	Tz	Lee- White	Quick- Index	Zahnextraktions- nachbluten	Blaue Flecken	Epistaxis	Zahnfleischblut.	Nachbl.b.Wunden	Tonsillekt.Nachbl.	Leberaffektion	Nierenaffektion	Menorrhagie	starker Blutverl. bei Geburten	Sonstiges
261	338.400	3' 30"	100		+				+	+				
262	190.800	7' 30"	100		+									öfters Blut im Urin
263	279.600	7'	98											öfters Blut im Urin
264	219.600	11'	80	+	+		+							
265	156.000	7' 30"	80		+									Herbst 67 Purpura
266	181.200	8' 30"		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	Blutungen aus dem Darm
267	norm.	7' 30"	100	+	+		+	+						
268	144.000	9'	92	+	+	+	+							
269	109.200	7'	95	+	+		+	+	+					
270	247.200	9'	80		+		+	+	+		+			Thrombophlebitis, leichte Fe-Mangel- anämie.
271	152.400	13'	100		+		+							
272	214.800	7'	100	+	+	+	+	+			+			
273	196.800	7' 30"	85	+			+	+	+	+	+			
274					+	+	+		+					
275	164.000	8' 30"	100	+	+	+	+				+	+		

Nr	Init.	männl. weibl.	Alter	Schnepfer		Differenz	Diagnose	RR
				unbelast.	1,0 g Asp	Schnepfer	W - J - S	
				li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	li Ohr re Ohr	A / B / ?	
276	Sch. M.	w	54	10' 15" 8' 18"	13' 52" 18' 15"	+ 3' 37" + 9' 57"	reine Form	130/80
277	Sch. S.	m	19	1' 55" 2' 20"	3' 3' 30"	+ 1' 05" + 1' 10"	reine Form	120/80
278	Sch.	w	46	6' 05" 15' 05"	6' 18" 8' 10"	+ 13" - 6' 55"	? / Asp	195/120
279	Gu. E.	w	10	5' 20" 7'	11' 08" 19' 06"	+ 5' 48" + 12' 06"	A	110/70
280	St. G.	w	5	2' 03" 1' 30"	1' 35" 9' 35"	- 28" + 8' 05"	?	110/70
281	Vo. H.	m	34	2' 15" 4' 05"			?	
282	Gä. Ph.	m	21	3' 48" 3' 50"	20' 14' 06"	+ 16' 12" + 10' 16"	A	120/80
283	Di. M.	w	40	5' 08" 3' 29"	1' 40" 3' 45"	- 3' 28" + 16"	?	130/80
284	St. R.	m	7	2' 33" 1' 25"	4' 52" 1' 32"	+ 2' 19" + 7"	?	110/80
285	Fi. J.	m	5	4' 30" 8'			B	
286	Ma. J.	w	22		3' 52"		?	120/80
287	Pl. A.	w	48	3' 05" 4' 20"	3' 55" 1' 37"	+ 50" - 2' 43"	?/B	130/90
288	Pl. W.	m	20	55" 1' 52"	1' 22" 2' 15"	+ 27" + 23"	?	120/80
289	Pl. B.	m	20	4' 25" 2' 30"	46" 3' 15"	- 3' 38" + 45"	?/B	120/80
290	Pl. M.	w	7	3' 38" 1' 55"	5' 2' 46"	+ 1' 22" + 51"	?	120/80

2. Ergebnisse:

Den Patienten mit v.Willebrand-Jürgens-Syndrom gaben wir nur 1,0 g Aspirin per Os, da bei vielen schon eine verlängerte Blutungszeit bestand und die Wirkung des Aspirins bei diesem Syndrom unbekannt war. Auch hier wurde die Blutungszeit zwei Stunden nach Gabe gemessen.

Die kürzeste Blutungszeit, unbelastet, fanden wir mit 45 sec, die längste mit 20 min. Die Schwankungsbreite der Blutungszeiten ist hier erwartungsgemäß bedeutend breiter als bei den gesunden Probanden. Dabei wird die obere Grenze des normalen Bereiches von 6 min bereits von einer beträchtlichen Anzahl von Patienten im unbelasteten Zustand überschritten, - 28 Patienten von den 80, die belastet werden konnten. Die Hauptmasse aber unserer Messungen liegt dabei wieder im Bereich von einer halben bis zu 6 Minuten. Ein Maximum der Häufung glaubt man bei etwa 3,5 min zu erkennen (Abb. 11).

Zwei Stunden nach Einnahme von 1,0 g Aspirin hat sich die Zahl der Patienten mit einer Blutungszeit länger 6 min auf 52 erhöht. Die Schwankungsbreite der Verteilung (Abb. 12) erweiterte sich bis auf 24 min und 45 sec, wobei der hohe Gipfel zwischen 3 und 4 min fehlt.

3. Statistische Betrachtung:

Die theoretische Häufigkeitsverteilung, die Gauß'sche Normalverteilung II. Art, glättet die Stufen der Säulengraphik und läßt einen besseren Vergleich der beiden Verteilungen, unbelastet und belastet, zu.

Die Kurve der unbelasteten Werte, gepunktet in Abb. 13, zeigt einen ähnlichen Verlauf wie bei den gesunden Versuchspersonen, steiler Anstieg bei etwa einer halben

Abb. 11:

Häufigkeitsverteilung der Blutungszeiten
von Patienten mit v. Willebrand - Jürgens -
Syndrom in unbelastetem Zustand:
(Laufende Nummern 201 - 290 der Tabelle III)
172 Messungen

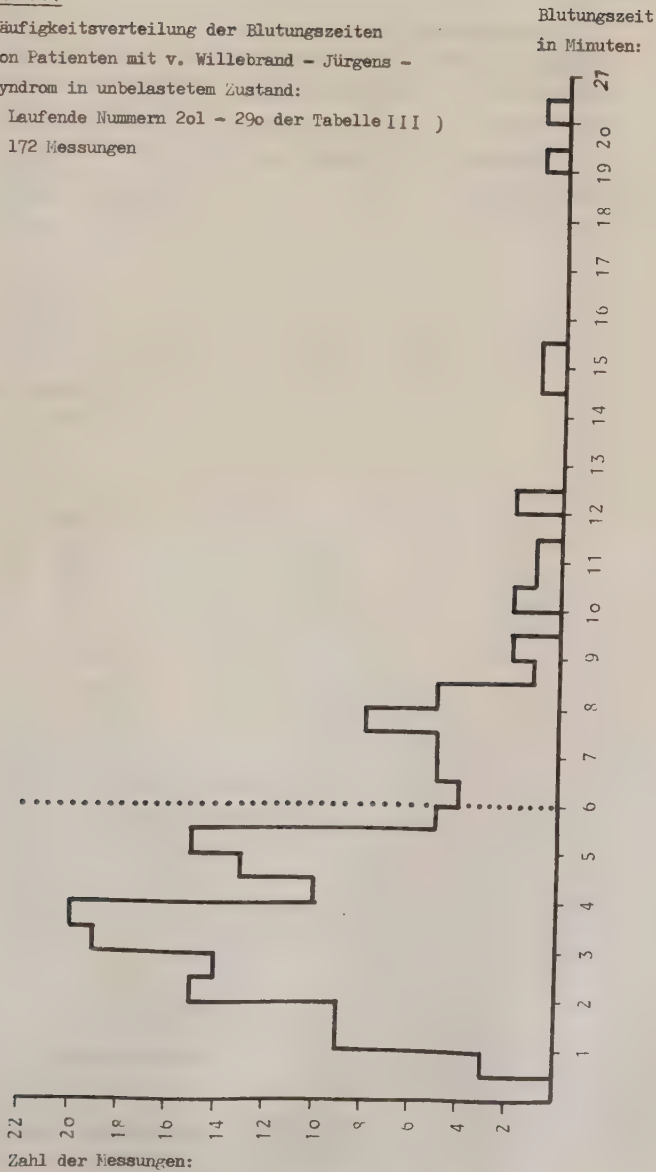


Abb. 12:

Häufigkeitsverteilung der Blutungszeiten
von Patienten mit v. Willebrand - Jürgens -
Syndrom zwei Stunden nach Einnahme von
1,0 g Aspirin.
(Laufende Nummern 201 - 290 der Tabelle III)
152 Messungen

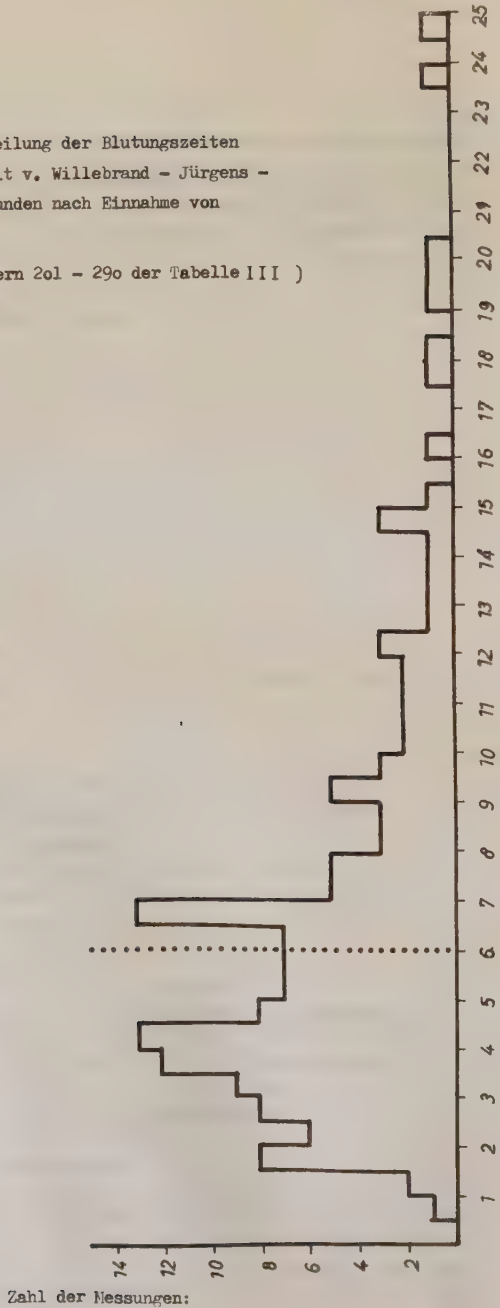
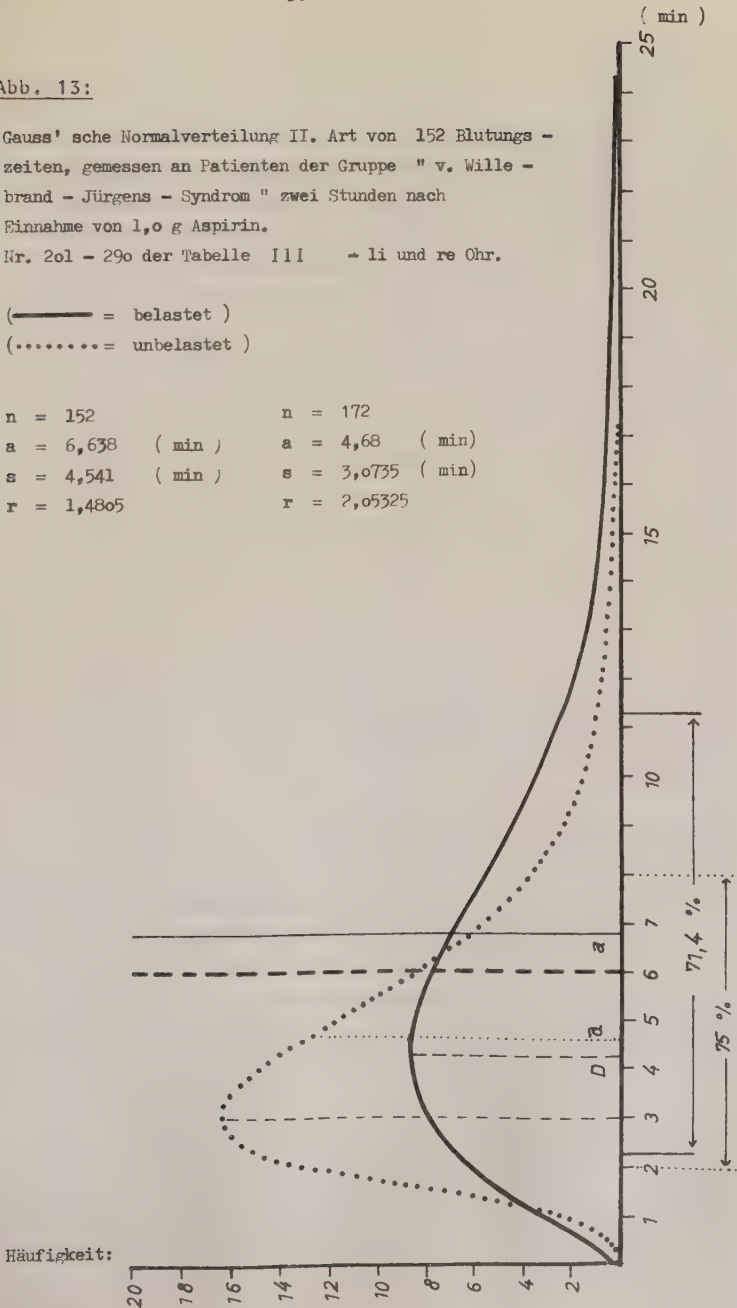


Abb. 13:

Gauss' sche Normalverteilung II. Art von 152 Blutungs -
zeiten, gemessen an Patienten der Gruppe " v. Wille -
brand - Jürgens - Syndrom " zwei Stunden nach
Einnahme von 1,0 g Aspirin.
Nr. 201 - 290 der Tabelle III li und re Ohr.

(————— = belastet)
(..... = unbelastet)

n = 152	n = 172
a = 6,638 (min)	a = 4,68 (min)
s = 4,541 (min)	s = 3,0735 (min)
r = 1,4805	r = 2,05325



Minute beginnend, Gipfel bei etwa 3 min und langsamer Abfall. Der Abfall der Kurve, auch als Schiefe bezeichnet, wofür r ein Maß ist, ist hier bedeutend langsamer als bei gesunden Probanden und endet erst bei etwa 17 min. Bei Belastung mit Aspirin wandert der Gipfel der Kurve etwas nach rechts, wird niedriger, fast um die Hälfte, und die Verteilung erreicht praktisch Null in unserer Stichprobe erst bei etwa 24,5 Minuten. Doch auch hier sieht man wie bei den Normalen, daß sich die Hauptmassen der Werte vor und nach Aspirin - Gabe decken. Jedenfalls ist keine Trennung der Werte eingetreten, die sich als eine Verschiebung des Maximums nach rechts, vielleicht mit gleicher Breite der Verteilung, zeigen würde, so daß zwei Verteilungen nebeneinander entstünden.

Die statistischen Werte errechneten sich hier als:

	unbelastet	- belastet
Mittelwerte der Blutungszeiten:	4,68 min	6,64 min
Verschiebung des Modus: von	3 min	auf 4,2 min
Streuung:	3 min	4,5 min

Die Verlängerung der Blutungszeiten nach 1 g Aspirin zeigt Abb 14 in ihrer Verteilung, wobei die unbelastete Zeit jeweils als Null gesetzt wurde. Der Bereich von etwa bis 15 min (bei Gesunden) wird hier nur von 3 Messungen etwas überschritten. Dabei sieht es so aus, als wäre um 10 min Verlängerung eine gewisse Häufung. Die Häufigkeit der Verlängerung nimmt gegen 3 min nahezu linear ab, das entspricht etwa der bei diesen Patienten gefundenen einfachen Streuung der unbelasteten Werte, so daß man vielleicht auch hier erst bei Änderungen von mehr als 3 min von einer bewirkten Verlängerung sprechen kann. Das arithmetische Mittel der Verlängerung beträgt hier 4 min, bei Gesunden zum Vergleich 3,32 min.

Abb. 14:

Verlängerung der Blutungszeiten
zwei Stunden nach Einnahme von
1,0 g Aspirin bei Patienten mit
v. Willebrand - Jürgens - Syndrom.
(Lauf. Nr. 201 - 290 der Tabelle III)

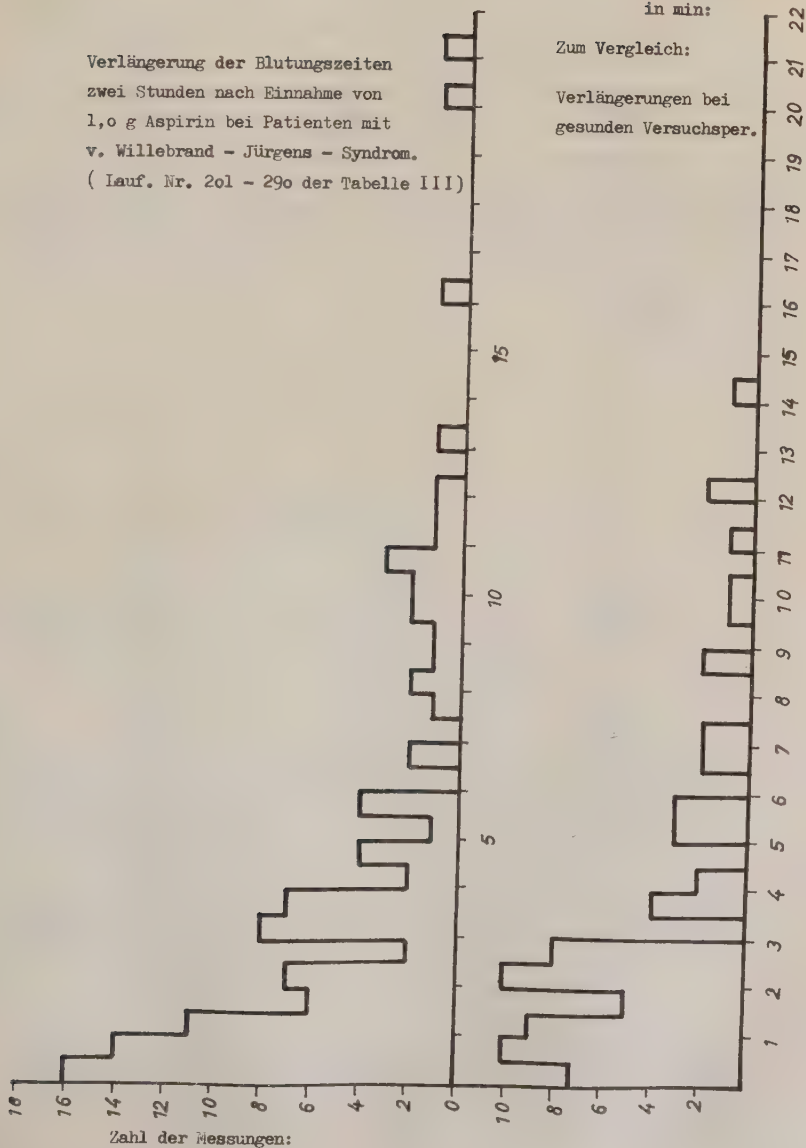
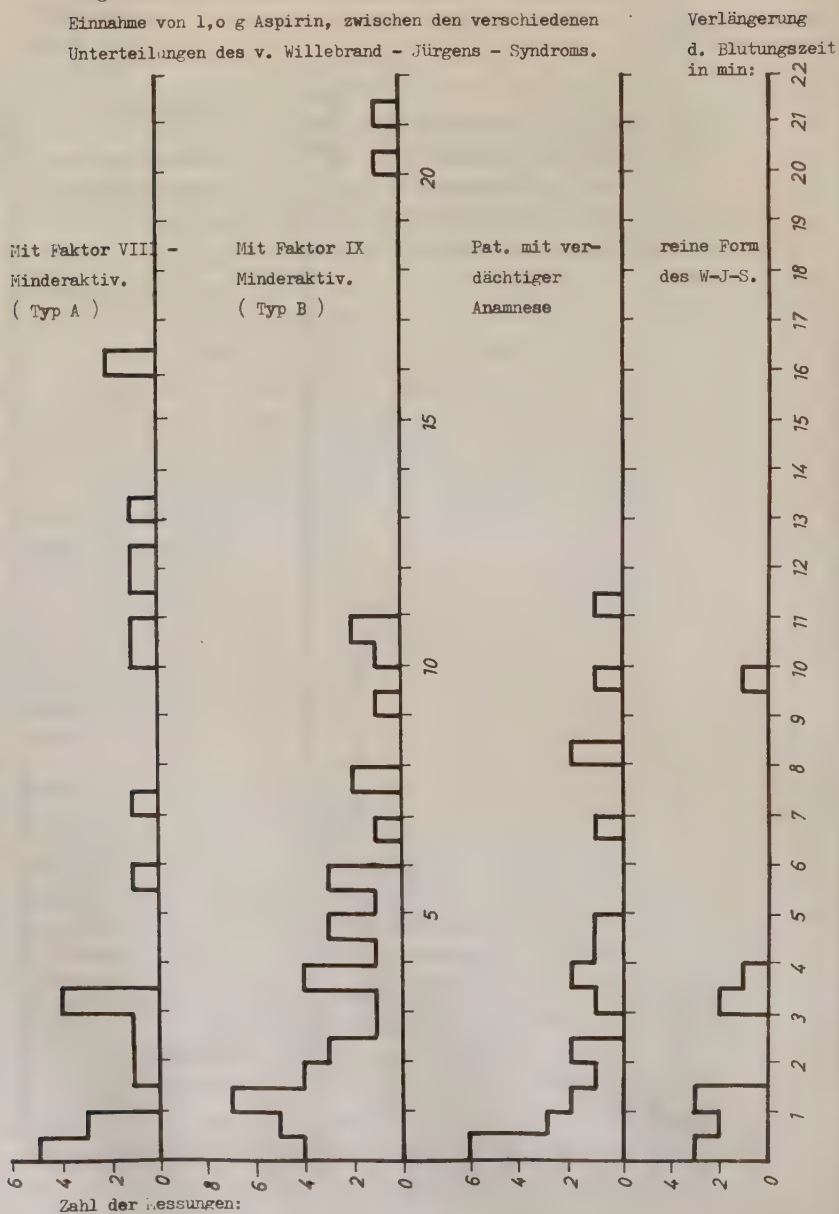


Abb. 15:

Vergleich der Blutungszeitverlängerungen, 2 Stunden nach
Einnahme von 1,0 g Aspirin, zwischen den verschiedenen
Unterteilungen des v. Willebrand - Jürgens - Syndroms.



Es war noch zu prüfen, ob bei den Verlängerungen nicht eventuell eine Untergruppe des v. Willebrand - Jürgens - Syndroms besonders häufig oder charakteristisch vertreten ist. Abb 15 zeigt die Verhältnisse. Dabei läßt sich keine besondere Bevorzugung einer der Untergruppen des Syndroms erkennen. Bei Untersuchung einer noch größeren Zahl von Patienten ist wohl eine noch stärkere Angleichung der 4 Graphiken in Abb 15 untereinander zu erwarten.

Man kann prozentual zusammenfassen: (Werte der Gesunden)

unbelastet kleiner 6 min: $132/172 = 76,8 \%$ (99 %) der Bltz.
unbelastet größer 6 min: $40/172 = 23,2 \%$ (1 %) " "

Von den 80 Patienten, die belastet werden konnten, zeigten unbelastet eine Blutungszeit länger 6 min:

$26/80 = 32,5 \%$

Nach Aspirin:

länger 6 min an einem Ohr: $33/80 = 41,3 \%$ (34,3 %)

länger 6 min an beiden Ohren: $19/80 = 23,7 \%$ (7,7 %)

$52/80 = 65 \%$

Von den 80 Patienten zeigten also nach Einnahme von Aspirin 52 Personen eine Blutungszeit, die länger als 6 min ist. Das sind 26 Personen mehr als in unbelastetem Zustand. Das entspricht

$32,5 \%$ (42,3 %)
=====

Von den beobachteten Blutungszeitverlängerungen waren größer 5 min:

bei $39/80 = 48,8 \%$ (36,5 %) der Patienten.

VIII. DISKUSSION

1. Die Auswahl unserer Probanden erfolgte jeweils vor der Messung nach Erhebung einer Anamnese, so daß keine statistische Auswahl von Werten vorgenommen zu werden brauchte. Nach Belastung mit 1,5 g Aspirin per os zeigte sich bei einem Teil der Versuchspersonen (42,3 %) eine signifikante Verlängerung der Blutungszeit (P kleiner 1 %). Die Schwierigkeit bestand darin, die Grenze der normalen Blutungszeit festzulegen, und ab wann man von einer Verlängerung sprechen könne. Die einfache Streuung von ± 1 min ist ja hier doppelt verursacht; einmal durch die individuellen Spontanschwankungen der einzelnen Blutungszeiten, zum anderen durch die Methode, da bei jedem Einstich andere Gefäße eröffnet werden, was aber weder vorher noch nachher bestimmt werden kann. Eine unterschiedliche Gefäßreaktion trägt aber merklich zur Dauer der Blutung bei, wie ROSKAM (76) zeigte.

Es ist üblich, die Grenze des Normalen bei $\pm 2 \text{ G}$, bei uns bei etwa 5 min festzulegen. Nun kommen aber schon in unserer kleinen Stichprobe relativ viele Werte von über 5 min vor, weshalb wohl am Besten statt $+ 2 \text{ G}$ nach oben $+ 3 \text{ G}$ vom Mittelwert aus als pathologische Grenze bei dieser Methode anzunehmen ist, also 6 min.

2. Bei der Betrachtung der Blutungszeiten an beiden Ohren getrennt, beobachteten wir immer eine gewisse Tendenz zu längeren Zeiten am linken Ohr. ROSKAM (76) hat dieses Phänomen näher und mit einer größeren Anzahl von Messungen untersucht und dabei gefunden, daß statistisch kein Unterschied zwischen linkem und rechtem Ohr festzustellen ist. Eine stärkere Vaskularisierung oder ein Unterschied der Qualität der Gefäße, des Blutes oder des Bindegewebes ist wohl kaum anzunehmen.

Aus der Sitzanordnung in unserem Labor während der Messungen ergab es sich unbeabsichtigt, daß nahezu ausnahmslos die erste der beiden Messungen am linken Ohr vorgenommen wurde. Eine Reaktion der Psyche über das Vegetativum zur Gefäßkontraktion führend ist wohl denkbar.

Von 44 Messungspaaren nach Aspirin, bei denen an einem Ohr eine verlängerte, am anderen aber eine völlig normale Blutungszeit gefunden wurde, war bei 30 die auffällige Verlängerung am linken Ohr.

Diese Unterschiede empfehlen, wenigstens zwei Messungen vorzunehmen, möglichst links und rechts unmittelbar nacheinander. Ist es möglich, mehrmals die Blutungszeit zu bestimmen, so sollte man daraus den Mittelwert für eine Beurteilung heranziehen. ROSKAM (76) zeigte, daß mitunter sehr große Spontanschwankungen auftreten können, die Mittelwerte aber erstaunlich konstant bleiben.

3. Die Verlängerung der Blutungszeit nach Aspirin zeigte sich bei den Gesunden und bei den v.Willebrand-Jürgens-Syndromen. Bei den gesunden Probanden fanden wir nach 1,5 g Aspirin bei 42,3 % eine Blutungszeit von länger als 6 min, wobei die Verlängerungen in ihrer Masse nicht größer als 15 min waren. Bei den Patienten waren es nach 1 g Aspirin 32,5 % mehr als vorher, die eine Blutungszeit über 6 min hatten, wobei auch hier die Verlängerung in der Mehrzahl 15 min nicht überstieg. Auch diese Verlängerung ist statistisch signifikant, da P kleiner 1 % ist. Betrachtet man die Verlängerungen, die größer 3 min waren, bei den Normalen 36,5 %, beim v.Willebrand-Jürgens-Syndrom 49,8 % und deren Durchschnittswerte von 3,3 min und 4 min bei den Patienten, so könnte man daraus statistisch eine etwas empfindlichere Reaktion der v.Willebrand-Jürgens-Patienten auf Aspirin ableiten.

Betrachtet man aber die verschiedenen Graphiken, so erkennt man wohl einen auffälligen Gleichklang in den Verlängerungen. Die höheren Werte bei den Patienten nach Aspirin als bei den gesunden Probanden sind wohl allein auf die höheren Ausgangswerte zurückzuführen.

4. QUICK meint in mehreren Veröffentlichungen (12,65,66,67, 69), daß mit einem "Aspirin-tolerance-test" eine einfache

Möglichkeit vorläge, um ein v.Willebrand-Jürgens-Syndrom, vor allem latenter, inkonstanter und leichter Form, zu diagnostizieren, da Aspirin den vorliegenden Defekt bei diesem Syndrom akzentuiere. Er fand nach Gabe von 1,3 g Aspirin bei gesunden Studenten, daß mehr als 50 % (von insgesamt 10!) die Blutungszeit nach DUKE (16) kurz aber signifikant verlängerten (65). Als Patienten mit dem Syndrom führt er 3 Fälle auf, die nur eine geringfügige Blutungszeitverlängerung von 3 - 5 min aufwiesen. In einer anderen Arbeit findet QUICK (67) aber auch eine ähnliche Reaktion bei kongenitaler Hypoprothrombinämie und bei Hämophilie A und B.

BEAUMONT (6) fand gleiche Ergebnisse nach Aspirin bei akuter Leukämie, myeloischer Leukämie, klassischer Hämophilie, Thrombopenie und Thrombopathie.

Nach unseren Ergebnissen und den in der Literatur aufgeführten Fällen ist die Reaktionsweise auf Aspirin bei gesunden und den verschiedenen hämorrhagischen Diathesen, insbesondere dem v.Willebrand-Jürgens-Syndrom, viel zu ähnlich, um eine Blutungszeitverlängerung, vor allem im Einzelfall, als Hilfsmittel für eine Diagnose heranziehen zu können. Noch dazu haben wir 3 Fälle von Willebrand-Jürgens-Syndrom gefunden, die eine vorher deutlich verlängerte Blutungszeit nach Aspirin normalisierten.

5. QUICK (67,100) geht bei seinen Vorstellungen von der Überlegung aus, daß Aspirin den "Anti-bleeding-factor", der allerdings noch nicht nachgewiesen werden konnte, in seiner Wirkung hemme. Nachdem SCHWARTZ (79) gezeigt hat, daß Aspirin nach Hydrolyse Proteinbindungen einzugehen vermag, wäre eine solche Inhibitorwirkung denkbar. Eine Blutungszeitverlängerung trete nach QUICK besonders dann auf, wenn dieser Faktor in nur geringer Konzentration vorhanden sei. O'BRIEN (59) und WEISS (95,93) fanden, daß Aspirin bereits nach einmaliger Einnahme die Freisetzung von ADP aus den Thrombozyten verhindere, wonach sie eine verminderte Adhäsion am Kollagen sowie ein weitgehendes Ausbleiben der "viskösen Metamorphose",

also ein Verbleiben der Agglomeration im reversiblen Zustand beobachteten. Diese Erscheinungen konnten durch Zugabe von Plättchen (93), aber nicht durch Zugabe von Plasma allein, korrigiert werden.

So nahm MERVYN (92) aus Plättchen-reichem-Plasma von gesunden Versuchspersonen nach Inkubation mit Aspirin die Thrombozyten heraus, wusch diese und gab sie Plättchen-armem-Plasma wieder zu. Kollagen, das nun in das System *in vitro* gebracht wurde, veranlaßte daraufhin keine meßbare irreversible Agglomeration der Thrombozyten. Deshalb nehmen MERVYN (98) und WEISS (93) an, daß die Änderungen in der Blutungszeit nach Aspirineinnahme nicht durch Reaktion des Aspirins mit dem postulierten "Anti-bleeding-factor" verursacht würden.

6. Werden die Thrombozyten eines Plättchen-reichen-Plasmas (nach der Methode von O'BRIEN, 59) *in vitro* mit verschiedenen Substanzen zusammengebracht, die eine Agglomeration verursachen, so beobachtete man bisher folgende "Release-reactions": Freisetzung verschiedenen Ausmaßes von ADP, ATP, Serotonin, Plättchenfaktor 3 und 4, biogenen Aminen (Histamin, Katecholamine), anorganischem Phosphat, freien Aminosäuren, Magnesium und saurer Phosphatase in das umgebende Medium (94, 97, 101, 103, 104, 106, 108, 109, 112, 116, 117).

Es wurde inzwischen ein ganzer Katalog von Substanzen gefunden und untersucht, die *in vitro* eine Agglomeration auszulösen vermögen. Das Hauptaugenmerk wird aber mehr oder weniger nur auf die wenigen Stoffe wie ADP, Thrombin, Kollagen und Adrenalin gelegt (31, 95, 105, 108, 103).

Als Standardversuch hat sich bei den meisten Autoren die Verwendung von Plättchen-reichem-Plasma nach O'BRIEN (59) mit den oben erwähnten Substanzen eingebürgert, wobei als Zeichen einer Agglomeration die Veränderung der optischen Dichte des Plasmas gemessen wird.

Man beobachtet dann eine Agglomeration der Thrombozyten in zwei Phasen. Die diversen "Release-reactions" treten nach kurzzeitiger Wiederauflösung des initial gebildeten Thrombus in der 2. Phase auf, die identisch ist mit der Bildung eines irreversiblen Agglomerats, der viskösen Metamorphose.

Alle oben erwähnten, freigesetzten Substanzen spielen bei dieser Umwandlung der Thrombozyten eine gewisse Rolle, doch scheint die Freisetzung von ADP aus den Thrombozyten die bedeutendste zu sein. Interessant ist, daß zu Plättchen-reichem-Plasma zugegebenes ADP die erste Phase der Agglomeration bewirkt und dabei verbraucht wird (109,113), während keine der Substanzen freigesetzt wird, dann steigt die ADP-Konzentration nach Freisetzung aus den Thrombozyten in das umgebende Plasma wieder an, O'BRIEN (105). Die anfängliche Adhäsion der Thrombozyten untereinander oder am Kollagen scheint demnach von einer ADP-Freisetzung aus den Thrombozyten unabhängig zu sein (105).

7. Plättchen-reiches-Plasma von gesunden Versuchspersonen, die Aspirin eingenommen haben, und solches, das in vitro mit Aspirin inkubiert wurde, zeigen charakteristische Veränderungen. Die erste Phase der Agglomeration wird weitgehend nicht beeinflusst (98,101,109), dann löst sich das initial gebildete Agglomerat beschleunigt wieder auf, worauf die 2. Phase praktisch ausbleibt (59,91,98,101,102,103,105,109). Die oben aufgeführten "Release-reactions" werden dann auch folgerichtig weitgehend nicht beobachtet. So hemmt Aspirin die Freisetzung von ADP aus den Thrombozyten, wenn die Agglomeration durch Zentrifugieren oder Hinzufügen von Kollagen, ADP, Thrombin und Adrenalin induziert wird (93,98,101-105). Auch die Aktivierung von Plättchenfaktor 3 und 4 (101,108) und die Freisetzung von ATP (93) und Serotonin (101) sind gehemmt.

Die beschriebenen Wirkungen des Aspirins treten sehr schnell ein, schon nach wenigen Minuten (93), und halten etwa solange an als die Thrombozyten leben - nach WEISS (93) 4-7 Tage, nach O'BRIEN (59,102) 1-5 Tage - weshalb man wohl eine irreversible Schädigung der Thrombozyten annehmen könne. Schon der Ersatz von nur 1/12 der Thrombozyten durch ungeschädigte, was wiederum etwa der Neuproduktion in diesem Zeitraum entspricht, genüge, um die beobachteten Wirkungen zum Verschwinden zu bringen, berichten WEISS (93) und O'BRIEN (59).

Auch eine gewisse Abhängigkeit des Effektes von der Dosierung des Aspirins konnte in vitro beobachtet werden. So liegt nach WEISS (93) die optimale Konzentration des Aspirins bei 0,5 mmol/l. Interessant mag in dieser Hinsicht vielleicht sein, daß bei in vitro Versuchen mit Kollagen als Agglomerationsauslösendes Agens eine Erhöhung der Konzentration des zugefügten Kollagens die Agglomerationshemmung nach Aspirin deutlich minderte, aber nicht zur Normalisierung führte (93).

8. Nachdem schon lange bekannt ist, daß Aspirin nach der Resorption schnell zu einem Salicylat- und einem Acetatrest hydrolysiert wird (27,77), machte sich schon QUICK (65) darüber Gedanken, welches der beiden Bruchstücke diese Hemmwirkung verursache und nahm zum Vergleich neben Aspirin auch Na-salicylat. Dabei zeigte sich, daß dieses keine Blutungszeitverlängerung (65), keine Hemmung der Thrombozyten-ADP-Freisetzung, keine Minderung der Thrombozyten-Adhäsion am Kollagen in vitro, keine Verringerung der ATP-Freisetzung und auch keine verminderte Agglomerationsfähigkeit der Thrombozyten allgemein erkennen lasse (93,114). Einmal unterstützten diese Ergebnisse die Annahme, daß die Blutungszeitverlängerung eng mit der gehemmten ADP-Freisetzung korreliert sei und zum anderen, daß der Salicylat-rest als solcher nicht wesentlich sei, wie QUICK (65) meinte. Jedoch sind die biochemischen "Pfade" des Aspirins von der Resorption bis in den Thrombozyten noch viel zu wenig bekannt, um obigen Schluß als Ergebnis werten zu können.

9. Unter den vielen möglichen Angriffspunkten des Aspirins am Thrombozyten bietet sich als erster die äußere Zellmembran an. Diese eventuelle Oberflächenveränderung an den Thrombozyten durch Aspirin untersuchte WEISS (93) indem er deren elektrophoretische Beweglichkeit nach Aspirin maß, wobei er keine Veränderung fand.

Das charakteristische Merkmal der Aspirinwirkung, die Hemmung der ADP-Freisetzung, kann auch auf einer Änderung der Membranpermeabilität für ADP selektiv oder allgemein beruhen (93,105). So arbeitete ABDULLA (96) mit Atractylosid, das sowohl den Eintritt als auch den Austritt von Adeninnucleotiden durch die Mitochondrienmembran und die Freisetzung von ADP in das umgebende Plasma verhindert, wobei er nach den üblichen Substanzen, die eine Agglomeration der Thrombozyten hervorrufen, eine ungehinderte Agglomeration fand. Dies schließt natürlich nicht aus, daß das eingeschlossene ADP noch mit bestimmten Stellen der Membran reagiere, auch ohne freigesetzt zu werden. Doch zeigt es, daß eine Freisetzung von ADP an sich nicht der entscheidende Vorgang sein kann. (96). Auch DAVEY (95) ist der Ansicht, daß die ADP-Freisetzung nach Kollagen oder Thrombin keine Folge einer allgemeinen Permeabilitätssteigerung der Thrombozytenmembran sei, worin ihn LODER (107) unterstützt.

Bei einer normalen Agglomeration werden ferner β -Glucuronidase und saure Phosphatase freigegeben, welche charakteristische Inhalte der Lysosomen in vielen Zellen darstellen (92,95,111,115). MILLER und SMITH (111) berichten nun, daß Aspirin die Lysosomen in der Rattenleberzelle stabilisiere und damit die Freisetzung ihrer hydrolytischen Enzyme verhindere. MILLS und ROBERTS (115) fügen dem noch Chlorpromazin, Diphenhydramin, Promethazin und Desmethylinipramin hinzu, die als Substanzen mit stabilisierender Aktivität an biologischen Membranen bekannt sind, denn bei ihrer Anwesenheit in vitro blieb nach ADP und Epinephrin wie beim Aspirin die zweite Agglomerationswelle aus.

Ob eine Stabilisierung der Lysosomenmembran dabei die entscheidende Rolle spielt oder nur eine Nebenwirkung des Aspirins und der aufgeführten Substanzen ist, können die Autoren allerdings noch nicht entscheiden.

10. Neben den erwähnten Angriffspunkten des Aspirins im Thrombozyten wurde und wird auch ein Eingriff in die verschiedenen Enzymsysteme diskutiert und untersucht.

Normalerweise enthalten die Thrombozyten sehr viel ATP, das nach Berührung mit Kollagen oder auch Tropokollagen während der dann erfolgenden Agglomeration zusammen mit ADP freigesetzt und verbraucht wird (99,104,107). Zugleich findet in vitro eine Steigerung der Glycolyse rate mit einem kleinen aber signifikanten Anstieg des totalen ATP in den Thrombozyten statt (107), während ein Gebrauch von Hemmern der Glycolyse und der oxydativen Phosphorylierung die Thrombozyten in einen niedrigeren Energiestatus versetzt, worauf sie auf ADP-Zusatz weniger reaktiv seien (99).

Nach SMITH (80) greift Aspirin in Form einer reversiblen, kompetitiven Hemmung in geringer Weise in die Wirkung der Dehydrogenasen ein, die NAD und NADP als Coenzyme haben. Er schätzt, daß die Hemmung in vivo ohne weiteres 5 - 20 % der Aktivität ausmachen könne. Letztlich wirke sich dies wohl als eine verminderte ATP-Produktion aus, wobei die oxydative Phosphorylierung in der Atmungskette vom Elektronentransport entkoppelt werde (40,85,98). Trotzdem fand WEISS (85,93) keinen Effekt des Aspirins auf die Gesamtmenge des in den Plättchen verfügbaren ATP und ADP, wogegen DAVIES (91) sogar schreibt, daß nach mehrtägiger Einnahme hoher Aspirindosen eine erhöhte ATP- und eine veringerte ADP-Konzentration im Blut der Probanden zu finden sei, wobei sich also das Verhältnis ATP:ADP zu Gunsten des ATP verschiebe.

Das Aspirin könnte nun eine Membran-ATP-ase blockieren, wodurch der Umsatz von ATP zu ADP und dessen Freisetzung (95) verhindert würde, doch meinen WEISS und ALDEBERT (85,93) nach biochemischen Untersuchungen an osmotisch

lysierten Plättchenmembranen, daß nach Aspirincinnahme die Konzentration und Wirksamkeit der Mg-, Na- und K-Ionen abhängigen ATP-ase nicht verändert würde, wobei es auch keine Anzeichen gäbe, daß Aspirin die Plasma-ADP-ase aktiviere.

11. Zur Frage, ob Aspirin nun direkt mit dem Kollagen reagiere, inkubierte WEISS (93) dieses mit Aspirin und brachte es anschließend mit Plättchen-reichem-Plasma zusammen, wobei er keine Minderung der ADP-Freisetzung aus den Thrombozyten beobachtete, wozu MERVYN (98) mitteilt, daß die Plättchenadhäsion am Kollagen nach Aspirincinnahme unter dem Mikroskop als normal zu sehen sei.
12. Denkbar wäre noch eine Wirkung des Aspirins über seine analgetische Wirkung, die vielleicht zu einer veränderten Reaktionslage der vasculären Kontraktionsfähigkeit und damit zu einer verlängerten Blutungszeit führen könne (100). O'BRIEN (102) untersuchte daraufhin eine ganze Reihe von Medikamenten mit analgetischer und antipyretischer Wirkung, und fand, daß die Hemmung der Thrombozytenfunktion in der Reihe der Medikamente nicht mit deren analgetischen und antipyretischen Eigenschaften parallel laufe.

Wie wir sahen, sind inzwischen recht viele Möglichkeiten eines Eingriffs des Aspirins in die hämostaseologischen Eigenschaften der Plättchen diskutiert und untersucht worden. Viele Experimente sprechen für die verschiedenen Hypothesen und andere wiederum dagegen; welche von ihnen sich nun als richtig erweisen wird, kann wohl heute noch nicht entschieden werden.

Die Blutungszeitverlängerung nach Aspirin beträgt bei Gesunden und Patienten mit dem v.Willebrand-Jürgens-Syndrom bis zu 15 min. Dabei sieht man, daß sich diese Verlängerungsspanne statistisch gesehen in etwa zu der anfänglichen, unbelasteten Blutungszeit addiert.

Jedenfalls ist in unserer ausgewählten Gruppe von Patienten mit latenter, inkonstanter und leichter Form des v.Willebrand-Jürgens-Syndroms keine Potenzierung des Plättchendefektes zu sehen, was einer Verlängerung der Blutungszeit von vielleicht 7 auf 30 min und mehr entsprochen hätte.

Es liegt deshalb die Vermutung nahe, daß Aspirin bei Gesunden und v.Willebrand-Jürgens-Patienten den selben Defekt verursache, wobei es allerdings gewagt ist, auf Grund dieser wenigen Ergebnisse anzunehmen, daß der anfängliche Plättchendefekt beim v.Willebrand-Jürgens-Syndrom und der vom Aspirin zusätzlich gesetzte nicht identisch sind, daß also hier zwei verschiedene Mechanismen in den Thrombozyten gestört seien.

Trotzdem ist es schwer verständlich, warum die Patienten nach Aspirin keine stärker verlängerte Blutungszeit haben, wenn bei bereits geschädigten Plättchen noch eine zweite Schädigung, in diesem Falle durch das Aspirin, hinzukommt, gleichgültig ob es sich nun um den selben Mechanismus handelt oder um zwei verschiedene.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Zur Methodik wurden die Blutungszeiten mit dem Schnepper und jene mit der Hämostilette miteinander verglichen und gefunden, daß beide etwa die gleichen Ergebnisse bringen.

Bei 52 gesunden Versuchspersonen wurde mit einer leicht modifizierten Methode nach MARX - RESSEL die Blutungszeit am Ohrläppchen bestimmt. Die Werte streuen um das Mittel 2,7 min von etwa 1,5 bis 4 min, wobei die Grenze zum Pathologischen mit 6 min (ungefähr $a + 3\sigma$) ermittelt wurde. Werte knapp darüber bedürfen zur Sicherung einer nochmaligen Bestimmung. Nach Belastung mit 1,5 g Aspirin ergaben 42,3 % der gesunden Probanden eine verlängerte Blutungszeit von mehr als 6 min mit einzelnen Verlängerungen bis zu 15 min, die auch reproduziert werden konnten.

90 Patienten mit latenten, inkonstanten und leichten Formen des v.Willebrand-Jürgens-Syndroms aus der Hämorhagiker-Ambulanz von R. MARX, 1. Med. Univ. Klinik in München, wurden untersucht und eine Symptomatik aufgestellt.

32,5 % von ihnen zeigten ohne Aspirin eine Blutungszeit, die länger als 6 min war, nach Einnahme von 1,0 g Aspirin weitere 32,5 %, wobei die Verlängerungen wie bei den Gesunden in der Masse im Bereich von 0 bis 15 min lagen.

Es konnte kein Unterschied zwischen den Verlängerungen Gesunder und Kranker vom Typ des v.Willebrand-Jürgens-Syndroms, was für eine eventuelle Diagnostik des Syndroms von Vorteil wäre, gefunden werden.

X. ANHANG MIT DEN STATISTISCHEN BERECHNUNGEN

Berechnung der Gauss' schen Normalverteilung I. Art der Blutungszeiten
von gesunden Versuchspersonen in unbelastetem Zustand.

Die Stichprobe besteht aus 102 Messungen; laufende Nummern

1 - 52 der Tabelle - linkes und rechtes Ohr.

Das arithmetische Mittel:

Summe der Minuten = 228

Summe der Sekunden = 3079 entspricht: 51,316666 (min)

$$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = \frac{279,3166}{102} = 2,7384 \text{ (min)}$$

Streuung:

$$s^2 = \frac{\sum (x_i - \bar{a})^2 - n(\bar{a} - a)^2}{n - 1}$$

$(x_i - \bar{a})^2$: in Sekunden.

Nr. 1 - 13	Nr. 14 - 26	Nr. 27 - 39	Nr. 40 - 52
9409	1600	1156	2704
7225	15625	169	10816
6400	2500	900	6889
17161	6889	5625	1089
4225	5625	484	3364
6084	2025	4624	9
4225	21025	2704	7921
5929	1089	196	625
4225	25600	625	25
729	40000	225	225
1225	400	9409	625
12100	225	1764	400
1156	1225	2500	2025
4225	8649	2025	1089
100	676	900	676
4900	2500	3136	7396
100	4	2116	5625
5329	2025	6400	8100
25	1369	625	1225
12100	1936	14400	100
625	3364	7225	10404
7569	1600	3600	400
625	1369	10000	25
1225	1225	100	24025
1225	8464	4900	11449
8649			

$$\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{a})^2 = 521258 \text{ (sec)}$$

$$(\bar{a} - a) = 15,7 \text{ (sec)} \quad (\bar{a} - a)^2 = 246,49 \text{ (sec)}$$

$$102 \cdot (\bar{a} - a)^2 = 25141,98$$

$$s^2 = \frac{521258 - 25141,98}{101} = 4912,0398$$

$$s = 70,088 \text{ (sec)} = \underline{\underline{1,16813 \text{ (min)}}}$$

$$s^2 = 1,364224 \text{ (min)}$$

Höhe der Kurve in a:

$$m = \frac{0,4 \cdot n}{s} = \frac{0,4 \cdot 102}{1,16813} = 34,927$$

Umgewandelte Werte für die Konstruktion der Kurve im gewählten Maßsystem:

$$m_{\max} \text{ in a} = 17,4683 \text{ (cm)} \quad \frac{1}{8} m = 2,1829 \text{ (cm)}$$

$$\frac{7}{8} m = 15,2803 \text{ (cm)} \quad s = 2,33626 \text{ (cm)}$$

$$\frac{5}{8} m = 10,9145 \text{ (cm)}$$

Berechnung der Gauss'schen Normalverteilung II. Art der Blutungszeiten von gesunden Versuchspersonen in unbelastetem Zustand nach dem Setzen einer 7 mm tiefen Wunde am Ohrläppchen mit dem Schnapper:

Die Stichprobe besteht aus 52 Messungen; laufende Nummern
1 - 52 der Tabelle - linkes Ohr.

Merkmals- wert x - min	transf. Mmw Z	Häufig- keit				
1,25	- 3	3	3	3	3	3
1,75	- 2	8	11	14	F = 17	H = 20
2,25	- 1	11	A = 22	D = 36		
2,75	0	7	B = 7			
3,25	+ 1	9	C = 23	E = 55	G = 130	
3,75	+ 2	8	14	32	75	J = 162
4,25	+ 3	2	6	18	43	87
4,75	+ 4	0	4	12	25	44
5,25	+ 5	1	4	8	13	19
5,75	+ 6	2	3	4	5	6
6,25	+ 7	1	1	1	1	1
			S ₀ = A + B + C = 52 S ₁ = E - D = 19			
			S ₂ = G + F = 147 S ₃ = J - H = 142			

$$\text{Moment 1. Grades: } M_1 = \frac{S_1}{S_0} = \frac{19}{52} = 0,3653$$

$$\text{Moment 2. Grades: } M_2 = \frac{2S_0 - S_1}{S_0} = \frac{2 \cdot 147 - 19}{52} = 5,288$$

$$\text{Moment 3. Grades: } M_3 = \frac{6S_3 + S_1}{S_0} = \frac{6 \cdot 142 + 19}{52} = 16,750$$

$$\text{Mittel: } a = M_1 = 0,3653 \quad a^2 = 0,13362$$

$$\text{Varianz: } s^2 = M_2 - a^2 = 5,28 - 0,134 = 5,146$$

Streuung: $s = 2,2631$

$$\begin{aligned} \text{Schiefe: } r &= \frac{\frac{M_3}{s} - \frac{a}{s} \left[3 + \left(\frac{a^2}{s^2} \right) \right]}{\frac{16,750}{11,6459} - \frac{0,365}{2,27} \left[3 + \frac{0,1336}{5,146} \right]} = \\ &= 0,9502 \end{aligned}$$

Weitere Werte für die Berechnung aus der Tabelle nach GEBELEIN:

$$cs^* = 0,3 \qquad e^{cs^*} = 1,350$$

$$\lambda = 1,094 \qquad \sqrt{\lambda} = 1,046$$

$$\lambda^{\frac{3}{2}} = 1,145$$

$$x_{F^A} = \frac{s(2 + \lambda)}{r} = \frac{2,2631(2 + 1,094)}{0,950} = 7,44459$$

$$x_{F^D} = \frac{1}{c\lambda} = \frac{x_{F^A}}{\lambda^{\frac{3}{2}}} = \frac{7,44459}{1,145} = 6,5018$$

$$x_{F^P} = x_{F^D} \cdot e^{cs^*} = 6,5018 \cdot 1,350 = 8,77743$$

$$m_{\max} = 0,4 \cdot n \cdot \frac{1}{s^*} \sqrt{\lambda} = 0,4 \cdot 52 \cdot \frac{1,046}{2,13389} = 10,195$$

$$s^* = \frac{1}{c\lambda} \cdot cs^* \cdot \lambda = 6,5018 \cdot 0,3 \cdot 1,094 = 2,13389076$$

Werte für die Konstruktion der Kurve:

Die Werte wurden von der obigen Z-Skala in die x-Skala transformiert. Sie gelten für die Abszisse, wenn 1 min $\hat{=}$ 1 cm.

max	= 10,195	Nullpunkt:	2,75 (min)
$\frac{7}{8}m$	= 8,920	a	= 2,9325 (min)
$\frac{5}{8}m$	= 6,372	s	= 1,13155 (min)
$\frac{1}{8}m$	= 1,274	r	= 0,949
		x_{F^A}	= 3,722295 (cm)
		x_{F^D}	= 3,2509 (cm)
		x_{F^P}	= 4,388715 (cm)

Berechnung des arithmetischen Mittels:

Summe der Minuten = 129

Summe der Sekunden = 1528 = 25,4667 min

$$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = \frac{154,4667}{52} = 2,9705 \text{ (min)}$$

Berechnung der Gauss'schen Normalverteilung II. Art der Blutungszeiten von gesunden Versuchspersonen in unbelastetem Zustand nach dem Setzen einer 7 mm tiefen Wunde am Ohrfläppchen mit dem Schnepper:

Die Stichprobe besteht aus 50 Messungen; laufende Nummern

1 - 52 der Tabelle

- rechtes Ohr.

Merkmals- wert x - min	transf. Mmw z	Häufig- keit				
0,75	- 3	2	2	2	2	2
1,25	- 2	5	7	9	F = 11	H = 13
1,75	- 1	11	A = 18 D = 27			
2,25	0	8	B = 8			
2,75	+ 1	9	C = 24 E = 58 G = 123			
3,25	+ 2	5	15	34	65	J = 111
3,75	+ 3	4	10	19	31	46
4,25	+ 4	3	6	9	12	15
4,75	+ 5	3	3	3	3	3
5,25	+ 6	0	0	0	0	0
			S ₀ = A + B + C = 50			
			S ₁ = E - D = 31			
			S ₂ = G + F = 134			
			S ₃ = J - H = 98			

$$\text{Moment 1. Grades: } M_1 = \frac{S_1}{S_0} = \frac{31}{50} = 0,6206$$

$$\text{Moment 2. Grades: } M_2 = \frac{2 S_0 - S_1}{S_0} = \frac{2 \cdot 134 - 31}{50} = 4,740$$

$$\text{Moment 3. Grades: } M_3 = \frac{6 S_3 + S_1}{S_0} = \frac{6 \cdot 98 + 31}{50} = 12,380$$

$$\text{Mittel: } a = M_1 = 0,6206 \quad a^2 = 0,3851$$

$$\text{Varianz: } s^2 = M_2 - a^2 = 4,740 - 0,3851 = 4,3549$$

$$\text{Streuung: } s = 2,086$$

$$\text{Schiefe: } r = \frac{\frac{E_2}{s}}{\frac{3}{s}} - \frac{a}{s} \left[3 + \frac{a^2}{s^2} \right] = \frac{12,380}{9,0843} - \frac{0,6206}{2,086} \left[3 + \frac{0,3851}{4,3549} \right] =$$

$$= 0,4451$$

Werte durch Interpolation aus der Tabelle nach GEBELEIN:

$$\text{Interpolationsfaktor: } \frac{0,143}{0,312} = 0,45833$$

$$cs^* = 0,1 + 0,45833 \cdot 0,1 = 0,145833$$

$$\lambda = 1,01 + 0,45833 \cdot 0,031 = 1,0242$$

$$\lambda^{\frac{3}{2}} = 1,015 + 0,45833 \cdot 0,047 = 1,036541$$

$$e^{cs^*} = 1,105 + 0,45833 \cdot 0,116 = 1,158166$$

$$\sqrt{\lambda} = 1,005 + 0,45833 \cdot 0,015 = 1,011874$$

$$x_{F^A} = \frac{s(2 + \lambda)}{r} = \frac{2,086 \cdot 3,024}{0,4451} = 14,18960$$

$$x_{F^D} = \frac{1}{c\lambda} = \frac{x_{F^A}}{\lambda^{3/2}} = \frac{14,18960}{1,036541} = 13,6899$$

$$x_{F^P} = x_{F^D} \cdot e^{cs^*} = 13,6899 \cdot 1,158166 = 15,8529$$

$$m_{\max} = 0,4 \cdot n \cdot \frac{1}{s^*} \sqrt{\lambda} = \frac{0,4 \cdot 50 \cdot 1,011874}{2,0487} = 9,8901$$

$$s^* = \frac{1}{c\lambda} \cdot cs^* \cdot \lambda = 13,6899 \cdot 0,145833 \cdot 1,0242 = 2,0487$$

Werte für die Konstruktion der Kurve:

Die Werte wurden von der obigen z - Skala in die x - Skala transformiert. Sie gelten für die Abszisse, wenn $1 \text{ min} \hat{=} 1 \text{ cm}$.

$$m_{\max} = 9,890$$

$$\frac{7}{8} m = 8,654$$

$$\frac{5}{8} m = 6,18125$$

$$\frac{1}{8} m = 1,236$$

$$\text{Nullpunkt: } 2,23 \quad (\text{min})$$

$$a = 2,54 \quad (\text{min})$$

$$s = 1,043 \quad (\text{min})$$

$$r = 0,4451$$

$$x_{F^A} = 7,09480 \quad (\text{cm})$$

$$x_{F^D} = 6,84495 \quad (\text{cm})$$

$$x_{F^P} = 7,92645 \quad (\text{cm})$$

Berechnung der Gauss' schen Normalverteilung II. Art der Blutungszeiten von gesunden Versuchspersonen zwei Stunden nach Einnahme von 1,5 g Aspirin.

Die Stichprobe besteht aus 51 Messungen; laufende Nummern

1 - 52 der Tabelle

- linkes Ohr.

Merkmals- wert	transf. M m w	Häufigkeit				
x - min	z					
0,75	- 6	2	2	2	2	2
1,25	- 5	4	6	8	10	12
1,75	- 4	3	9	17	27	49
2,25	- 3	4	13	30	67	116
2,75	- 2	7	20	50	F = 107	H = 213
3,25	- 1	2	A = 22	D = 72		
3,75	0	4	B = 4			
4,25	+ 1	4	C = 25	E = 214	G = 1629	
4,75	+ 2	1	21	189	1415	J = 9187
5,25	+ 3	2	20	168	1226	7772
5,75	+ 4	1	18	148	1058	6546
6,25	+ 5	3	17	130	910	5488
6,75	+ 6	0	14	113	780	4578
7,25	+ 7	3	14	99	667	3798
7,75	+ 8	3	11	85	568	3131
8,25	+ 9	0	8	74	483	2563
8,75	+ 10	1	8	66	409	2080
9,25	+ 11	0	7	58	343	1671
9,75	+ 12	0	7	51	285	1328
10,25	+ 13	2	7	44	234	1043
10,75	+ 14	0	5	37	190	809
11,25	+ 15	0	5	32	153	619
11,75	+ 16	1	5	27	121	466
12,25	+ 17	0	4	22	94	345
12,75	+ 18	1	4	18	72	251
13,25	+ 19	0	3	14	54	179
13,75	+ 20	1	3	11	40	125
14,25	+ 21	1	2	8	29	85
14,75	+ 22	0	1	6	21	56
15,25	+ 23	0	1	5	15	35
15,75	+ 24	0	1	4	10	20
16,25	+ 25	0	1	3	6	10
16,75	+ 26	0	1	2	3	4
17,25	+ 27	1	1	1	1	1
			$S_0 = A + B + C = 51$			
			$S_1 = E - D = 142$			
			$S_2 = G + F = 1736$			
			$S_3 = J - H = 8974$			

Moment 1. Grades: $M_1 = \frac{S_1}{S_0} = 142 : 51 = 2,784$

$$\text{Moment 2. Grades: } M_2 = (2 S_2 - S_1) : S_0 = 65,294182$$

$$\text{Moment 3. Grades: } M_3 = (6 S_3 + S_1) : S_0 = 1058,5596$$

$$\text{Mittel: } a = M_1 = 2,784 \quad a^2 = 7,7506$$

$$\text{Varianz: } s^2 = M_2 - a^2 = 65,2942 - 7,7506 = 57,5436$$

$$\text{Streuung: } s = 7,612$$

$$\begin{aligned} \text{Schiefe: } r &= \frac{\frac{M_3}{3}}{s} - \frac{a}{s} \left[3 + \frac{a^2}{s^2} \right] = \frac{1058,5596}{438,0218} - \frac{2,784}{7,612} \left[3 + \frac{7,7506}{57,5436} \right] = \\ &= 1,258 \end{aligned}$$

Werte durch Interpolation aus der Tabelle nach GEBFLEIN:

$$\text{Interpolationsfaktor: } \frac{0,308}{0,372} = 0,8279569$$

$$cs^* = 0,3 + 0,828 \cdot 0,1 = 0,3828$$

$$\lambda = 1,094 + 0,828 \cdot 0,080 = 1,16024$$

$$\lambda \frac{3}{2} = 1,145 + 0,828 \cdot 0,126 = 1,2493$$

$$e^{cs^*} = 1,350 + 0,828 \cdot 0,142 = 1,46757$$

$$\sqrt{\lambda} = 1,046 + 0,828 \cdot 0,037 = 1,07664$$

$$x_{Fa} = \frac{s(2 + \lambda)}{r} = \frac{7,612 \cdot 3,1602}{1,258} = 19,12197$$

$$x_{FD} = \frac{1}{c\lambda} = \frac{x_{Fa}}{\lambda^{3/2}} = \frac{19,12197}{1,2493} = 15,3061$$

$$x_{FP} = x_{FD} \cdot e^{cs^*} = 15,3061 \cdot 1,4676 = 22,46935$$

$$s = \frac{1}{c\lambda} \cdot cs^* \cdot \lambda = 15,306 \cdot 0,3828 \cdot 1,16 = 6,752244$$

$$m_{\max} = 0,4 \cdot n \cdot \frac{\sqrt{\lambda}}{s^*} = \frac{0,4 \cdot 51 \cdot 1,0766}{6,752244} = 3,25276$$

Werte für die Konstruktion der Kurve:

Die Werte wurden von der obigen z -Skala in die x -Skala transformiert. Sie gelten für die Abszisse, wenn $1 \text{ min} \hat{=} 1 \text{ cm}$.

$$\max : 3,2527 \quad 7/8 \text{ m} = 2,8455$$

$$5/8 \text{ m} = 2,0325 \quad 1/8 \text{ m} = 0,4065$$

Berechnung der Gauss' schen Normalverteilung II. Art der Blutungszeiten von gesunden Versuchspersonen zwei Stunden nach Einnahme von 1,5 g Aspirin.

Die Stichprobe besteht aus 52 Messungen; laufende Nummern

1 - 52 der Tabelle

- rechtes Ohr.

Merkmals- wert	transf. M m w	Häufigkeit				
x - min	z					
0,25	- 8	1	1	1	1	1
0,75	- 7	0	1	2	3	4
1,25	- 6	0	1	3	6	10
1,75	- 5	6	7	10	16	26
2,25	- 4	4	11	21	37	63
2,75	- 3	2	13	34	71	134
3,25	- 2	7	20	54	125	259
3,75	- 1	5	A = 25	D = 79	F =	H =
4,25	0	8	B = 8			
4,75	+ 1	3	C = 19	E = 98	G = 558	J = 2506
5,25	+ 2	5	16	79	460	
5,75	+ 3	2	11	63	381	
6,25	+ 4	2	9	52	318	
6,75	+ 5	3	7	43	266	1347
7,25	+ 6	0	4	36	223	1031
7,75	+ 7	0	4	32	187	858
8,25	+ 8	1	4	28	155	671
8,75	+ 9	0	3	24	127	516
9,25	+ 10	0	3	21	103	389
9,75	+ 11	1	3	18	82	286
10,25	+ 12	0	2	15	64	204
10,75	+ 13	0	2	13	49	140
11,25	+ 14	0	2	11	36	91
11,75	+ 15	0	2	9	25	55
12,25	+ 16	0	2	7	16	30
12,75	+ 17	0	2	5	9	14
13,25	+ 18	1	2	3	4	5
13,75	+ 19	1	1	1	1	1
			$S_0 = A + B + C = 52$		$S_1 = E - D = 19$	
			$S_2 = G + F = 683$		$S_3 = J - H = 2247$	

Moment 1. Grades: $M_1 = S_1 : S_0 = 19 : 52 = 0,36538$

Moment 2. Grades: $M_2 = (2 S_2 - S_1) : S_0 = \frac{2 \cdot 683 - 19}{52} = 25,90387$

$$\text{Moment 3. Grades: } M_3 = \frac{6 \cdot S_3 + S_1}{S_0} = \frac{6 \cdot 2247 + 19}{52} = 259,63721$$

$$\text{Mittel: } a = M_1 = 0,365 \quad a^2 = 0,13323$$

$$\text{Varianz: } s^2 = M_2 - a^2 = 25,90387 - 0,13323 = 25,77064$$

$$\text{Streuung: } s = 5,0764$$

$$\begin{aligned} \text{Schiefe: } r = \frac{\frac{M_3}{s^3}}{\frac{a}{s} \left[3 + \frac{a^2}{s^2} \right]} &= \frac{259,63721}{130,81883} - \frac{0,365 \cdot 3,026244}{5,0764} = \\ &= 1,7671 \end{aligned}$$

Werte durch Interpolation aus der Tabelle nach GEBELEIN:

$$\text{Interpolationsfaktor: } \frac{0,0171}{0,510} = 0,0335294$$

$$cs^* = 0,5 + 0,0335294 \cdot 0,1 = 0,50335$$

$$\lambda = 1,284 + 0,0335294 \cdot 0,149 = 1,289$$

$$\lambda^{\frac{3}{2}} = 1,455 + 0,0335294 \cdot 0,261 = 1,4637$$

$$e^{cs^*} = 1,649 + 0,0335294 \cdot 0,173 = 1,6547$$

$$\sqrt{\lambda} = 1,133 + 0,0335294 \cdot 0,064 = 1,1351$$

$$x_F^a = \frac{s(2 + \lambda)}{r} = \frac{5,0764 \cdot 3,289}{1,7671} = 9,4484$$

$$x_F^D = \frac{1}{c\lambda} = \frac{x_F^a}{\lambda^{\frac{3}{2}}} = \frac{9,4484}{1,4637} = 6,45514$$

$$x_F^P = x_F^D \cdot e^{cs^*} = 6,45514 \cdot 1,655 = 10,6830$$

$$s^* = \frac{1}{c\lambda} \cdot cs^* \cdot \lambda = 6,45514 \cdot 0,503 \cdot 1,289 = 4,185215$$

$$m_{\max} = 0,4 \cdot n \cdot \frac{\sqrt{\lambda}}{s^*} = \frac{0,4 \cdot 52 \cdot 1,135}{4,1852} = 5,6408$$

Werte für die Konstruktion der Kurve:

Die Werte wurden von der obigen z - Skala in die x - Skala transformiert. Sie gelten für die Abszisse, wenn $1 \text{ min} \hat{=} 1 \text{ cm}$.

$$\max: 5,6408$$

$$7/8 \text{ m} = 4,9357$$

$$5/8 \text{ m} = 3,5255$$

$$1/8 \text{ m} = 0,7051$$

Berechnung der Gauss' schen Normalverteilung II. Art der
Blutungszeiten von Patienten der Gruppe " v. Willebrand -
Jürgens - Syndrom " in unbelastetem Zustand.

Die Stichprobe besteht aus 172 Messungen; laufende Nummern
201 - 290 der Tabelle - linkes und rechtes Ohr.

Merkmals-	transf.	Häufigkeit				
wert	M m w					
x - min	z					
0,75	- 6	3	3	3	3	3
1,25	- 5	9	12	15	18	21
1,75	- 4	9	21	36	54	75
2,25	- 3	15	36	72	126	201
2,75	- 2	14	50	122	F = 248	H = 449
3,25	- 1	19	A = 69	D = 191		
3,75	0	20	B = 20			
4,25	+ 1	10	C = 83	E = 525	G = 3493	
4,75	+ 2	13	73	442	2968	J = 20649
5,25	+ 3	15	60	369	2526	17681
5,75	+ 4	5	45	309	2157	15155
6,25	+ 5	4	40	264	1848	12998
6,75	+ 6	5	36	224	1584	11150
7,25	+ 7	5	31	188	1360	9566
7,75	+ 8	8	26	157	1172	8206
8,25	+ 9	5	18	131	1015	7034
8,75	+ 10	1	13	113	884	6019
9,25	+ 11	2	12	100	771	5135
9,75	+ 12	0	10	88	671	4364
10,25	+ 13	2	10	78	583	3693
10,75	+ 14	1	8	68	505	3110
11,25	+ 15	1	7	60	437	2605
11,75	+ 16	0	6	53	377	2168
12,25	+ 17	2	6	47	324	1791
12,75	+ 18	0	4	41	277	1467
13,25	+ 19	0	4	37	236	1190
13,75	+ 20	0	4	33	199	954
14,25	+ 21	0	4	29	166	755
14,75	+ 22	1	4	25	137	589
15,25	+ 23	1	3	21	112	452
15,75	+ 24	0	2	18	91	340
16,25	+ 25	0	2	16	73	249
16,75	+ 26	0	2	14	57	176
17,25	+ 27	0	2	12	43	119
17,75	+ 28	0	2	10	31	76
18,25	+ 29	0	2	8	21	45
18,75	+ 30	0	2	6	13	24
19,25	+ 31	1	2	4	7	11
19,75	+ 32	0	1	2	3	4
20,25	+ 33	1	1	1	1	1
			$S_0 = A + B + C = 172$			
			$S_1 = E - D = 334$			
			$S_2 = G + F = 3741$			
			$S_3 = J - H = 20200$			

$$\text{Moment 1. Grades: } M_1 = S_1 : S_0 = 334 : 172 = 1,941860$$

$$\text{Moment 2. Grades: } M_2 = (2 S_2 - S_1) : S_0 = 41,558181$$

$$\text{Moment 3. Grades: } M_3 = \frac{6 S_3 + S_1}{S_0} = \frac{6 \cdot 20200 + 334}{172} = 706,6636$$

$$\text{Mittel: } a = M_1 = 1,941860 \quad a^2 = 3,7714$$

$$\text{Varianz: } s^2 = M_2 - a^2 = 41,5582 - 3,7714 = 37,7868$$

$$\text{Streuung: } s = 6,147$$

$$\begin{aligned} \text{Schiefe: } r &= \frac{\frac{M_3}{s^3}}{\frac{3}{s}} - \frac{a}{s} \left[3 + \frac{a^2}{s^2} \right] = \frac{706,6636}{232,2755} - \frac{1,942 \cdot 3,0998}{6,147} = \\ &= 2,05325 \end{aligned}$$

Werte durch Interpolation aus der Tabelle nach GEBELEIN:

$$\text{Interpolationsfaktor: } \frac{0,30325}{0,510} = 0,5946$$

$$cs^* = 0,5 + 0,5946 \cdot 0,1 = 0,5595$$

$$\lambda = 1,284 + 0,5946 \cdot 0,149 = 1,3726$$

$$\lambda^{\frac{3}{2}} = 1,455 + 0,5946 \cdot 0,261 = 1,6102$$

$$e^{cs^*} = 1,649 + 0,5946 \cdot 0,173 = 1,7519$$

$$\sqrt{\lambda} = 1,133 + 0,5946 \cdot 0,064 = 1,14105$$

$$x_{F^A} = \frac{s(2 + \lambda)}{r} = \frac{6,147 \cdot 3,373}{2,05325} = 10,0985$$

$$x_{F^D} = \frac{1}{c\lambda} = \frac{x_{F^A}}{\lambda^{3/2}} = \frac{10,0985}{1,6102} = 6,2715$$

$$x_{F^P} = x_{F^D} \cdot e^{cs^*} = 6,2715 \cdot 1,7519 = 10,9751$$

$$s^* = (1 : c\lambda) \cdot cs^* \cdot \lambda = 6,2715 \cdot 0,5595 \cdot 1,3726 = 4,80604905$$

$$m_{\max} = 0,4 \cdot n \cdot \frac{\sqrt{\lambda}}{s^*} = \frac{0,4 \cdot 172 \cdot 1,141}{4,80604905} = 16,33$$

Werte für die Konstruktion der Kurve: Die Werte wurden von der obigen z - Skala in die x - Skala transformiert. Sie gelten für die Abszisse, wenn $1 \text{ min} \hat{=} 1 \text{ cm}$.

$$\text{max: } 8,165 \text{ (cm)} \quad 7/8 \text{ m} = 7,1435 \quad 5/8 \text{ m} = 5,1025$$

$$1/8 \text{ m} = 1,0205$$

Berechnung der Gauss' schen Normalverteilung II. Art der Blutungszeiten von Patienten der Gruppe "v. Willebrand - Jürgens - Syndrom" zwei Stunden nach Einnahme von 1,0 g Aspirin.

Die Stichprobe besteht aus 152 Messungen; laufende Nummern

201 - 290 der Tabelle

- linkes und rechtes Ohr.

Merkmalswert $x - \min$	transf. m w m z	Häufigkeit					
0,75	- 10	1	1	1	1	1	1
1,25	- 9	2	3	4	5	6	
1,75	- 8	8	11	15	20	26	
2,25	- 7	6	17	32	52	78	
2,75	- 6	8	25	57	109	187	
3,25	- 5	9	34	91	200	387	
3,75	- 4	12	46	137	337	724	
4,25	- 3	13	59	196	533	1257	
4,75	- 2	8	67	263	F = 796	H = 2053	
5,25	- 1	7	A = 74	D = 337			
5,75	0	7	E = 7				
6,25	+ 1	7	C = 71	E = 646	G = 5942		
6,75	+ 2	13	64	575	5296	J = 44351	
7,25	+ 3	5	51	511	4721	39055	
7,75	+ 4	5	46	460	4210	34334	
8,25	+ 5	3	41	414	3750	30124	
8,75	+ 6	3	38	373	3336	26374	
9,25	+ 7	5	35	335	2963	23038	
9,75	+ 8	3	30	300	2628	20075	
10,25	+ 9	2	27	270	2328	17447	
10,75	+ 10	2	25	243	2058	15119	
11,25	+ 11	2	23	218	1815	13061	
11,75	+ 12	2	21	195	1597	11246	
12,25	+ 13	3	19	174	1402	9649	
12,75	+ 14	1	16	155	1228	8247	
13,25	+ 15	1	15	139	1073	7019	
13,75	+ 16	1	14	124	934	5946	
14,25	+ 17	1	13	110	810	5012	
14,75	+ 18	3	12	97	700	4202	
15,25	+ 19	1	9	85	603	3502	
15,75	+ 20	0	8	76	518	2899	
16,25	+ 21	1	8	68	442	2381	
16,75	+ 22	0	7	60	374	1939	
17,25	+ 23	0	7	53	314	1565	
17,75	+ 24	1	7	46	261	1251	
18,25	+ 25	1	6	39	215	990	
18,75	+ 26	0	5	33	176	775	
19,25	+ 27	1	5	28	143	599	
19,75	+ 28	1	4	23	115	456	
20,25	+ 29	1	3	19	92	341	
20,75	+ 30	0	2	16	73	249	
21,25	+ 31	0	2	14	57	176	
21,75	+ 32	0	2	12	43	114	
22,25	+ 33	0	2	10	31	76	
22,75	+ 34	0	2	8	21	45	
23,25	+ 35	0	2	6	13	24	
23,75	+ 36	1	2	4	7	11	
24,25	+ 37	0	1	2	3	4	
24,75	+ 38	1	1	1	1	1	

$$S_0 = A + B + C = 152$$

$$S_1 = E - D = 309$$

$$S_2 = G + F = 6738$$

$$S_3 = J - H = 42298$$

$$\text{Moment 1. Grades: } M_1 = S_1 : S_0 = 309 : 152 = 2,0328947$$

$$\text{Moment 2. Grades: } M_2 = \frac{2 S_2 - S_1}{S_0} = \frac{2 \cdot 6738 - 309}{152} = 86,62586$$

$$\text{Moment 3. Grades: } M_3 = \frac{6 \cdot S_3 + S_1}{S_0} = \frac{6 \cdot 42298 + 309}{152} = 1671,8579$$

$$\text{Mittel: } a = M_1 = 2,0328947 \quad a^2 = 4,1327$$

$$\text{Varianz: } s^2 = M_2 - a^2 = 86,6259 - 4,1327 = 82,4932$$

$$\text{Streuung: } s = 9,082$$

$$\begin{aligned} \text{Schiefe: } r &= \frac{M_3}{s^3} - \frac{a}{s} \left[3 + \frac{a^2}{s^2} \right] = \frac{1671,8579}{749,2032} - \frac{2,0329 \cdot 3,0501}{9,082} = \\ &= 1,4805 \end{aligned}$$

Werte durch Interpolation aus der Tabelle nach GEBELEIN:

$$\text{Interpolationsfaktor: } \frac{0,1585}{0,428} = 0,3703271$$

$$cs^* = 0,4 + 0,3703 \cdot 0,1 = 0,437$$

$$\lambda = 1,174 + 0,3703 \cdot 0,11 = 1,2147$$

$$\lambda^{\frac{3}{2}} = 1,271 + 0,3703 \cdot 0,184 = 1,33908$$

$$e^{cs*} = 1,492 + 0,3703 \cdot 0,157 = 1,55$$

$$\sqrt{\lambda} = 1,083 + 0,3703 \cdot 0,05 = 1,1015$$

$$x_F^a = \frac{s(2 + \lambda)}{r} = \frac{9,082 \cdot 3,2147}{1,4805} = 19,7221$$

$$x_F^D = \frac{1}{c\lambda} = \frac{x_F^a}{\lambda^{3/2}} = \frac{19,7221}{1,33908} = 14,728$$

$$x_F^P = x_F^D \cdot e^{cs*} = 14,728 \cdot 1,55 = 22,8284$$

$$s^* = \frac{1}{c\lambda} \cdot cs^* \cdot \lambda = 14,728 \cdot 0,437 \cdot 1,2147 = 7,8178$$

$$m_{\max} = 0,4 \cdot n \cdot \frac{\sqrt{\lambda}}{s^*} = \frac{0,4 \cdot 152 \cdot 1,1015}{7,8178} = 8,5665$$

Werte für die Konstruktion der Kurve:

Die Werte wurden von der obigen z - Skala in die x - Skala transformiert. Sie gelten für die Abszisse, wenn $1 \text{ min} \hat{=} 1 \text{ cm}$.

$$\max: 4,28325 \text{ (cm)} \qquad \frac{5}{8} \text{ m} = 2,677 \text{ (cm)}$$

$$\frac{7}{8} \text{ m} = 3,7478 \text{ (cm)} \qquad \frac{1}{8} \text{ m} = 0,5354 \text{ (cm)}$$

Nullpunkt: 5,6218 (min)

a = 6,6382 (min)

$$x_{F^A} = 9,86105 \text{ (cm)}$$

s = 4,541 (min)

$$x_{F^D} = 7,364 \text{ (cm)}$$

r = 1,4805

$$x_{F^P} = 11,4142 \text{ (cm)}$$

Berechnung des arithmetischen Mittels:

Summe der Minuten: 940

Summe der Sekunden: 4140 (sec) = 69,0 (min)

$$\frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} = \frac{1009}{152} = 6,6382 \text{ (min)}$$

XI. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ACHENBACH, W.: Angiohäophilie A und B.
Folia haematol. (Frankfurt) NF
Bd: 1 S: 251 1957
- (2) ALLAGILLE, D.
et al.: Le temps de saignement au cours de
cardiopathies congenitales. Nouv.
Rev. franc. hematol.
Bd: 3 S: 327 1963
- (3) BALETTE, E.: De l'action du salicylate de soude
sur l'utérus. These Paris, 1883
- (4) BEAUMONT, J.L.: Acide acetyl salicylique, anti-
ABIVEN, M.P. coagulants et temps de saignement.
Nouv. Rev. franc. Hematol.
Bd: 3 S: 343-346 1963
- (5) BEAUMONT, J.L.: Influence sur l'hémostase, de l'hyper-
WILLIE, A. tension artérielle, des antivitaminés
K, de l'héparine et de l'acide acétique
salicylique. Le Sang
Bd: 2 S: 880 1955
- (6) BEAUMONT, J.L.: Influence de l'acide acetylique dans
et al. les maladies hémorrhagiques. Le Sang
Bd: 27 S: 243 1956
- (7) BEGEMANN, H.: Praktische Hämatologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967
- (8) BLATRIX, Ch.: Allongement du temps de saignement
sous l'influence de certain médicaments.
Nouv. Rev. franc. Hemat.
Bd: 3 S: 346-350 1963
- (9) BORCHGREVINK, Ch.: The Effect of Plasma and Cohn's Fraction
I on the Duke and Ivy Bleeding Times in
von Willebrands Disease. Acta Med. Scand.
Bd: 173 Nr. 2 S: 235-242 1963
- (10) CAEN, J.: Corticotherapie dans les allongements du
et al. temps de saignement. Nouv. Rev. franc.
Hematol. Bd: 3 S: 355-361 1963
- (11) COTTY, V.F.: Method for the direct measurement of
et al. acet. salicylic acid in human blood.
Jour. Pharm. Sci. Bd: 55 S: 837-839 1966
- (12) CRISLER, R.: Gastric hemorrhages provoked by acetyl
salicylic acid. Clin. Bel.
Bd: 2 S: 193 1954

- (13) D'ESHOUGUE, J.R.: Aspirin et purpura.
et al.
Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris
Bd: 75 S: 863 1959
- (14) DEUTSCH, E.: Strukturprobleme der Thrombozyten.
STOCKINGER, L.:
Wiener Z. inn. Med.
Bd: 44 S: 61-84 1963
- (15) DONE, A.K.J.: Diurnal rhythm in salicylate
excretion. Lancet.
S: 1265 10.6.1967
- (16) DUKE, W.J.: The relation of blood platelets to
hemorrhagic diseases. Description of
a Method for the determining of bleed-
ing time and coagulation time and
report of three cases of hemorrhagic
diseases relieved by transfusion.
Jour. Amer. Med. Ass. Bd: 55 S: 1185/1910
- (17) EGEBERG, O.: The effect of muscular exercise on
hemostasis in v. Willebrands disease.
Scand. Jour. Clin. Lab. Invest.
Bd: 15 S: 273-283 1963
- (18) EICHHOLTZ, F.: Testierung antirheumatischer Stoffe
et al.: auf der Basis ihres vermutlichen Wir-
kungsmechanismus. Arzneimittel-Forsch.
Bd: 11 Nr. 6 S: 515-521 1961
- (19) EVERTZ, K.: Thrombozytenagglomeration unter der
Wirkung von Glykolysemetaboliten unter
bes. Berücksichtigung des Mytoxinschocks.
Dissertation München 1966
- (20) FAVRE-GILLY, J.: Les allongements isolées du temps de
et al.: saignement. Nouv. Rev. franc. Hemat.
Bd: 3 S: 350-355 1963
- (21) FRAMPTON, V.L.: Influence of Peanut extract on bleeding
et al.: time. Thromb. Diath. Haemorrhagica
Bd: 16 S: 265-276 1966
- (22) FRICK, P.G.: Hemorrhagic diathesis with increased
capillary fragility caused by salicy-
late therapie. Amer. Jour. Med. Sci.
Bd: 231 S: 402 1956
- (23) GIBSON, P.C.: Blood-Cholesterol and Aspirin.
Lancet, 10.12.1960 S: 1297
- (24) GROSS, R.: Gerinnungsphysiologie und kapillarmikro-
et al.: skopische Untersuchungen bei der sog.
Angiohämophilie. Transact. 6 th Congr.
europ. soc. haemat. Copenhagen. 1957
S: 654 S. Karger, Basel u. New York 1958

- (25) HABERLAND, G.L.: Pharmakologische Untersuchungen zur Wirkungsweise von Antiphlogistika. Zschr. Rheumaforsch. Bd: 18 Nr. 5/6 S: 220-232 1959
- (26) HABERLAND, G.L.: Zum Wirkungsproblem der Antiphlogistika. Resochin-Symposium Nr. 2 S: 86-99 1960
- (27) HARRIS, P.A.: Acetylsalicylic acid hydrolysis in human blood and plasma. Jour.Pharm.Sci. et al.: Bd: 56 S: 713-716 1967
- (28) HARRISON, M.J.: The effect of white cells and platelets aggregation. Thromb.Diath.Haemorrh. Bd: 16 S: 105 1966
- (29) HOMENSEE, F.: Die Blutungszeit und ihre Beeinflussung durch Hämostyptika. Arch.exper.Path.u.Pharmakol. Bd: 210 S: 165 1950
- (30) HOLLEMAN - RICHTER: Lehrbuch der organischen Chemie. 37. bis 41. Auflage, 1961 Walter de Gruyter & Co., Berlin
- (31) HOVIC, T.: Aggregation of rabbit-blood-platelets in vitro by saline extract of tendons. Thromb.Diath.Haemorrh. Nr. 9 S: 264 1963
- (32) HUGUES, J.: Accolement des plaquettes aux structures conjonctives périvasculaires. Thromb.Diath.Haemorrh. Bd: 8 S: 241 1962
- (33) IVY, A.C.: The standardization of certain factors in the cutaneous "venostasis" bleeding time technique. Jour.Lab.and clin.Med. et al.: Bd: 26 S: 1812 1941
- (34) IZARN, P.: Les anomalies du temps de saignement au cours des dysglobulinemies. Nouv.Rev.franc.Hemat. Bd: 3 S: 340 1963
- (35) JOSSO, F.: L'atteinte du temps de saignement en pathologie renale. Nouv.Rev.franc.Hemat. Bd: 3 S: 334 1963
- (36) JÜRGENS, R.: Haemorrhagische Diathesen. Schw.Med.Wschr. Bd: 36 S: 817 1949
- (37) KUSCHINSKY, G.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. LÖLLMANN, H. 3. Auflage S: 118 1967 Georg Thieme Verlag.

- (38) LECHLER, E.: Die erythrozytäre Gerinnungsaktivität. Verh. d. Dt. Arbeitsgemeinschaft für Blutgerinnungsforschung anl. der 9. Tag. in Freiburg i. Br. vom 2.-3. April 1965 F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart S: 139
- (39) LIM, R.K.S.: Evidence establishing central and peripheral sites of action for narcotic and nonnarcotic analgesics respectively. Fed. Proc. Bd: 23 S: 249 Nr. 2 1963
- (40) LIM, R.K.S.: Site of action of narcotic and non-narcotic analgesics determined by blocking bradykinin evoked visceral pain. Arch. Intern. Pharmacodyn Bd: 152 Nr. 1-2 S: 25-58 1964
- (41) LINK, K.P.: Studies on the hemorrhagic sweet clover disease. XV. Hypoprothrombinemia induced in the rat by salicylic acid. Jour. Biol. Chem. Bd: 147 S: 463 1943
- (42) LISH, P.M.: Pharmacology of methdilazine. Mc KINNEY, G.R.: II. Some determinants and limits of action on vascular permeability and inflammation in model systems. Jour. Lab. Clin. Med. Bd: 61 Nr. 6 S: 1015-1028 1963
- (43) MARX, R.: Zur Pathogenese der v. Willebrand-Jürgens Syndrome. JEAN, G.: Klin. Wch. Jahrgang 42 Nr. 10 S: 491-501 1964
- (44) MARX, R.: Dominante milde Hämophilie A, B mit verlängerter Blutungszeit - eine Untergruppe der Pseudohämophilien. FRUHMAN, G.: Klin. Wschr. Bd: 36 S: 1109 1958
- (45) MARX, R.: Haemostaseologische Bedeutung der Erythrozyten. Verh. d. Dt. Arb. gem. für Blutgerinnungsforschung, 9. Tagung in Freiburg i. Br. vom 2.-3. April 1965 Schattauer Verlag, S: 131
- (46) MARX, R.: Über den Einfluß der Erythrozyten auf die Thrombozytenadhäsion und -agglomeration. Folhaematol. N.F. 622 1961
- (47) MENACHE, D.: L'atteinte du temps de saignement en pathologie hépatique. Nouv. Rev. franc. Hemat. Bd: 3 S: 337 1963

- (48) MEYER, D.: Critères et limites du diagnostic
et al.: de la maladie de Willebrand.
Nouv. Rev. franc. Hemat.
Bd: 7 S: 115-120 1967
- (49) MILLER, F. F.: Aspirin induced bronchial asthma.
Jour. Oklah. Med. Ass.
Bd: 60 S: 122 1967
- (50) MOORE-ROBINSON, Effects of salicylates in urticaria.
M.: al Brit. Med. Jour.
Bd: 4 S: 262 1967
- (51) NEIVERT, A.: Acetyl salicylic acid and bleeding
associated with acetyl salicylic acid.
J. A. M. A. Bd.: 147 S: 124 1951
- (52) NICOLA, P. D.: Valutazione dell'intensità di emor-
ragia per lo studio dell'emostasi nelle
persone anziane.
Giornale di gerontologia: Nr. 6 1962
- (53) NICOLA, P. D.: Etude de l'intensité du saignement dans
CANDURA, M. D.: la détermination du temps de saignement.
Hémostase Bd: I S: 113 1961
- (54) NICOLA, P. D.: Significato del tempo di emorragia
apparentemente normale. Quaderni delle
coagulazione Nr. 9 Pisa 1961
- (55) NILSSON, J. M.: On an inherited autosomal hemorrhagic
et al.: antihemophilic globulin deficiency and
prolonged bleeding time. Acta med. scand.
Bd: 159 S: 35 1957
- (56) NILSSON, J. M.: V. Willebrand disease and its correction
et al.: with human plasma factor 1 - O.
Acta med. scand. Bd: 159 S: 179 1957
- (57) NORTHOVER, B. J.: Some inhibitors of histamine-induced and
et al.: formaldehyd-induced inflammation in mice.
Brit. J. Pharmacol. Bd: 16 S: 163 1961
- (58) NORTHOVER, B. J.: Analgesic-antipyretic drugs as inhibi-
et al.: tors of kallikrein.
Brit. J. Pharmacol. Bd: 17 S: 107 1961
- (59) O'BRIEN, J. R.: Effects of salicylates on human plate-
lets. Lancet, 13.4.1968 S: 779
- (60) OTTOLANDER, G.: Factors which influence the bleeding
BLEIJENBERG, A.: time. Thromb. Diath. Hämorrh.
S: 511 1962
- (61) OWREN, P. A.: Physiopathologie du temps de saignement.
Nouv. Rev. franc. Hemat. Bd: 3 S: 280 1963

- (62) PENNY, R.H.: Effects of Aspirin on the haemo-
poetic system of the cat.
Brit.Vet.Journ.
Bd: 123 S: 154 1967
- (63) PERKINS, H.A.: Correction of the hemostatic defects
in v.Willebrand's disease.
Blood
Bd: 30 S: 375 1967
- (64) POTTER, G.D.: Analgesia and plasma salicylate.
et al. Pharmacologist Nr.2
Bd: 5 S: 249 1963
- (65) QUICK, A.J.: The Duke bleeding time.
Amer.Jour.Clin.Path.
Bd:47 S: 459 1967
- (66) QUICK, A.J.: Acetylsalicylic acid as a diagnostic
aid in hemostasis
Amer.Jour.Med.Sci.
Bd: 254 S: 392 1967
- (67) QUICK, A.J.: Salicylates and bleeding time: The
aspirin tolerance test.
Amer.Jour.Med.Sci. Nr.3
Bd: 252 S: 45 1966
- (68) QUICK, A.J.: Influence of acetylsalicylic acid
and salicylamide on the coagulation
of blood.
Jour.Pharm.Axper.Therap. Nr. 1
Bd: 128 S: 95 1960
- (69) QUICK, A.J.: The aspirin tolerance test.
Wisconsin Med.Jour.
Bd: 66 S: 365 1967
- (70) RAPP, G.W.: Cause of delayed hemorrhage after
tooth extraction.
Jour.Amer.Dent.
Bd: 34 S: 484 1954
- (71) RATNOFF, O.D.: Hemostasis and hemorrhage in liver
disease.
Jour.Amer.Med.As.
Bd: 201 S: 143 1967
- (72) RAWNSLEY, M.H.: Salicylate ingestion and idiopathic
et al. hair loss.
Lancet 16.3.1968 S: 567
- (73) REICH, Th.: Idee und Praxis der medizinischen
Statistik.
Verlag Hans Huber, Bern und Stuttgart.
- (74) REMDE, W.: Causes of bleeding tendency in uraemia.
et al. Folia Haemat. (Leipzig)
Bd: 85 S: 81 1966

- (75) RESSEL, M.: Beitrag zur Methodik der Blutungszeitbestimmung und Studien über die Angiopathia diabetica unter besonderer Berücksichtigung der Blutungszeit. Dissertation München 1958
- (76) ROSKAM, J.: L'Hemostase Spontanée. Masson & Cie, Paris 1951
- (77) SAMTER, M.: Concerning the nature of intolerance to aspirin
Jour. Allerg.
Bd: 40 S: 281 1967
- (78) SCHMITZ, K.: Glucose-6-Phosphatdehydrogenasemangel (Favismus) und akutes Nierenversagen.
FRITZ, K.W.: Med. Welt
Bd: 23 S: 1419 1968
- (79) SCHWARTZ, M.A.: Reaction of aspirin with amines.
et al. Jour. Pharm. Sci.
Bd: 55 S: 1464 1966
- (80) SMITH, M.J.: The mechanism of inhibition by salicylate of the pentose phosphate pathway in the human red cell.
et al. Jour. Pharm. Pharmacol.
Bd: 19 S: 108 1967
- (81) SPAET, T.H.: Mechanism of platelet plug formation and role of ADP.
ZUCKER, M.B.: Amer. Jour. Physiol.
Bd: 206 S: 1267 1964
- (82) SPAET, T.H.: Hemostatic homeostasis.
Blood.
Bd: 28 S: 112 1966
- (83) VOSS, D.: Diagnostik hämorrhagischer Diathesen.
Deut. Med. Wschr.
BD: 93 S: 1067 1968
- (84) WATSON, R.M.: Effect of anticoagulant therapy upon aspirin-induced gastrointestinal bleeding.
Circulation Nr. 3
Bd: 24 S: 613 1961
- (85) WEISS, H.J.: Impaired platelet-connective-tissue reaction in man after aspirin ingestion.
Lancet 2.9.1967
Bd: 2 S: 495
- (86) v. WILLEBRAND, E.: Über eine neue Blutkrankheit, die konstitutionelle Thrombopathie.
JÜRGENS, R. Klin. Wschr.
Bd: 12 S: 414 1933

- (87) WITTE, S.: New knowledge on hemostasis.
Lnaagenbeck Arch. Klin. Chir.
BD: 316 S: 28 1966
- (88) WITTE, S.: Permeability of the hemostatic thrombus
to plasma.
Thromb. Diath. Haemorrh.
Bd: 16 S: 218 1966
- (89) WOOD, P. H. N.: Aspirin and gastric bleeding.
Brit. Med. Jour.
BD: 3 S: 810 1967
- (90) CORNU, P.: L'allongement du temps de saignement
BERNARD, J. dans la maladie de Willebrand.
Nouv. Rev. franc. Hemat.
Bd: 3 S: 321 1963

Ergänzung des Literaturverzeichnisses:

- (91) DAVIES, D. T.: Salicylates, platelets and adenine
HUGHES, A. nucleotides.
TONKS, R. S. Naunyn Schmiedeberg Arch. Pharm. Exp. Path.
Bd: 259 S: 163 1968
- (92) LEE, K. H.: Studies on the mechanism of action
of salicylates: II. Retardation of
wound healing by aspirin.
Jour. Pharm. Sci.
Bd: 57 S: 1042 1968
- (93) WEISS, H. J.: The effect of salicylates on the hemo-
ALDEDORT, L. M.: static properties of platelets in man.
KOCHWA, Sh. Jour. Clin. Invest.
Bd: 47 S: 2169 1963
- (94) BAUMGARTNER, H. R.: Thrombozyte adhesiveness.
Schweiz. Med. Wschr.
Bd: 97 S: 1698 1967
- (95) DAVEY, J. G.: Release reaction of human platelets
induced by thrombin and other agents.
Bioch. Biophys. Acta
Bd: 165 S: 490 1968
- (96) ABDULLA, Y. H.: Platelet aggregation after inhibition
of ADP release.
Jour. Atheroscler. Res.
Bd: 8 S: 855 1968
- (97) SIXMA, J. J.: Degranulation of human platelets during
ADP induced aggregation.
Vox Sang
Bd: 15 S: 309

- (98) MERVYN, A.S.: Platelet dysfunction - Differentiation of a newly recognized primary type from that produced by aspirin. The New Engl. Jour. of Med.
Bd: 280 S: 453 1969
- (99) ROSENBERG, M.C.: Adenine nucleotide metabolism of blood platelets. II. Uptake of adenosine and inhibition of ADP-induced platelet aggregation. Biochim. Biophys. Acta.
Bd: 155 S: 342 1968
- (100) QUICK, A.J.: Bleeding-time after aspirin ingestion. Lancet 30.3.1968
Bd: 1 S: 694
- (101) ZUCKER, M.B.: Inhibition of ADP induced secondary aggregation and other platelet functions by acetylsalicylic acid ingestion. Proc.Soc.Exp.Biol.Med.
Bd: 127 S: 547 1968
- (102) O'BRIEN, J.R.: Effect of anti-inflammatory agents on platelets. Lancet 27.4.1968
Bd: 1 S: 894
- (103) Mc MILLAN, D.C.: Effect of salicylates on human platelets. Lancet 25.5.1968
Bd: 1 S: 1151
- (104) MOCKERT, T.J.: The platelet in hemostasis. Minnesota Med.
Bd: 51 S: 815 1968
- (105) O'BRIEN, J.R.: Effects of salicylates on human platelets. Lancet 29.6.1968
Bd: 1 S: 1431
- (106) GLUSA, E.: Über die Beeinflussung der Thrombozytenfunktion durch Medikamente. Z.Aerzt.Fortbildg. (Jena)
Bd: 61 S: 878 1967
- (107) LODER, P.B.: The effect of collagen on platelet glycolysis and nucleotide metabolism. Brit.Jour.Haemat.
Bd: 14 S: 563 1968
- (108) BARKHAN, P.: Effect of salicylates on human platelets. Lancet 10.9.1968
Bd: 2 S: 359
- (109) Mc MILLAN, D.C.: Effect of salicylates on human platelets. Lancet 3.9.1968
Bd: 2 S: 280

- (110) WEISS, H.J.: V.Willebrand's disease diagnostic criteria.
Blood
Bd: 32 S: 668
- (111) MILLER: Effect of acetylsalicylic acid on lysosomes.
Proc.Soc.Exptl.Biol.Med.
Bd: 122 S: 634 1968
- (112) GLYNN, M.F.: Study of platelet adhesiveness and aggregation, with latex particles.
MOVAT, H. Jour.Lab.Clin.Med.
MURPHY, J. Bd: 65 S: 179 1965
MUSTARD, J.F.
- (113) Mc MILLAN, D.C.: Secondary clumping effect in human citrated platelet rich plasma produced by adenosine diphosphate and adrenalin.
Nature
Bd: 211 S: 140 1966
- (114) BRODY, T.M.: Action of sodium salicylate and related compounds on tissue metabolism in vitro.
Jour.Parmacol.Exptl.Therap.
Bd: 117 S: 39 1956
- (115) MILLS, D.C.B.: Membrane active drugs and the aggregation of human blood platelets.
ROBERTS, G. Nature
Bd: 213 S: 35 1967
- (116) HOVIG, T.: Release of a platelet aggregating Substance (ADP) from rabbit blood platelets induced by saline "extract" of tendons.
Thromb.Diath.haem.
Bd: 9 S: 264 1963
- (117) MUSTARD, J.F.: Effect of adenosine nucleotides on platelet aggregation and clotting time.
HEGARDT, B. Jour.Lab.&Clin.Med. Nr. 4
ROWSELL, H. Bd: 64 S: 548 1964
Mc MILLAN, R.

Herrn Prof. Dr. H. SCHWIEGK möchte ich an dieser Stelle für die Übernahme des Coreferates danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. R. MARX, der die Anregung zu der vorliegenden Arbeit gab, einen Arbeitsplatz zur Verfügung stellte und mich jederzeit freundlich mit Rat und Tat unterstützte.

Die vorliegende Arbeit wurde im Wintersemester 1967/68 begonnen. Der experimentelle Teil konnte im Herbst 1968 abgeschlossen werden. Es wurde Literatur bis zum Jahre 1969 verwendet.

L E B E N S L A U F

Am 14. Juni 1941 wurde ich in Auspitz (Südmähren) als Sohn des Reichsbahnbeamten Emil Zemanek und seiner Ehefrau Johanna Zemanek, geb. Müksch, geboren. Nach dem Kriege besuchte ich ab 1947 die Volksschule in Steindorf (Bayern) und trat 1953 in die Holbein-Oberrealschule Augsburg ein, an der ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Nach zweijähriger Militärzeit und Abgang als Leutnant der Reserve begann ich mit dem Wintersemester 1964/65 in München das Studium der Medizin, wo ich im Sommersemester 1965 das Vorphysikum und im Wintersemester 1966/67 das Physikum bestand.

